Ergebnisse über den Krankheitsverlauf von 137 antiandrogen behandelten Prostatakarzinomen (1946 – 1962)

---

von

Hans-Alfred Linck

aus Köln

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538102_0028

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof.Dr. med. G. Hegemann)

Ergebnisse über den Krankheitsverlauf von 137 antiandrogen behandelten Prostatakarzinomen (1946 - 1962)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Hans-Alfred Linck
aus Köln

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan: Professor Dr. med. Keidel
Referent: Privatdozent Dr. med. A. Sigel
Coreferent: Professor Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. November 1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Meinem Vater

Privatdozent Dr.med.habil.Konrad Linck

in Verehrung und Dankbarkeit

gewidmet

Mein Dank gilt Herrn Prof.Dr.G.Hegemann für die Überlassung des Dissertationsthemas, meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr.A.Sigel für die Beratung und Unterstützung bei der Ausarbeitung und Herrn Prof.Dr.Müller für die Einsicht in die Obduktionsprotokolle des Pathologischen Institutes.

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
Erlangen
(Direktor: Professor Dr. G. Hegemann)

Ergebnisse über den Krankheitsverlauf von 137 antiandrogen behandelten Prostatakarzinomen

(1946 - 1962)

Inhaltsangabe

	Seite
1. Normale Verhältnisse der Prostata	1
a) Entwicklung	1
b) Lage	1
c) Histologie	2
d) Funktion	3
e) Chemische Zusammensetzung des Prostatasekrets	3
f) Saure Phosphatase	4
g) Hormonelle Beeinflussung	6
2. Spezielle Verhältnisse des Prostatakarzinoms	11
a) Karzinogese	11
b) Wege zur Diagnose	14
c) Therapie	25
3. Auswertung der Befunde, die sich bei der Nachuntersuchung ergeben haben	28
a) Erfolge der angewandten Therapie	29
Östrogen allein	29
Östrogen/Honvan	34
Orchiektomie und Hormone (Östrogen/Honvan)	38
Cortison	40
Prostatektomie und Östrogen	41
b) Statistische Sicherheit	42
c) Lebensdauer und Todesursachen	44
4. Metastasierung des Prostatakarzinoms	52
5. Zusammenfassung	60
6. Schrifttum	64

Ergebnisse über den Krankheitsverlauf von 137 antiandrogen behandelten Prostatakarzinomen.

1. Normale Verhältnisse der Prostata

a) Entwicklung

Die Prostata entspricht in genetischer und morphologischer Hinsicht den Strukturen des weiblichen Geschlechtsapparates. Sie entsteht bei menschlichen Embryonen im 3. Monat und entwickelt sich aus dem Sinus urogenitalis, indem in das umgebende Bindegewebe einzelne Drüsenschläuche einwachsen. Beim Manne werden die sich weiter verzweigenden Drüsengänge mit elastischen Fasern und glatten Muskelbündeln von der Umgebung abgegrenzt. Beim Weibe bleiben die Drüsenanlagen rudimentär und sind nicht vom Bindegewebe umhüllt (paraurethrale Gänge). Die Drüsengänge erhalten bei beiden Geschlechtern erst nach der Geburt ihre Lichtung. Im Mittellappen der Prostata befinden sich die rudimentären Anhangsorgane der Müller'schen Gänge (Uterus masculinus), aus denen sich beim weiblichen Organismus die Tuben, der Uterus und die Vagina entwickeln.

b) Lage

Die Prostata schließt sich unmittelbar an die Harnblase und Samenblase an. Sie umschließt ringförmig die Urethra. Man unterscheidet eine aufwärtsgerichtete Basis und eine abwärtsstehende Spitze, eine hintere und eine vordere Fläche. Mit grober Beschreibung hat sie die Größe einer Kastanie. Die Drüse besteht aus drei unscharf voneinander getrennten Lappen, dem Lobus dexter, sinister und medius. Der L. medius

befindet sich zwischen Eintritt der ductuli ejaculatorii und dem Blasengrund, er ist oft sehr unscheinbar. Er kann sich bei pathologischen Veränderungen stark vergrößern und die Harnröhre verlegen. Die Konsistenz der Prostata ist fest, ihre Farbe gleichmäßig graurötlich. Die Prostata liegt zwischen der Harnblase und dem Diaphragma urogenitale. Letzterem wendet sich ihre Spitze zu, während sie mit der Basis der Harnblase anliegt. Die Vorderseite ist durch einen reichen Venenplexus von der Symphyse getrennt. Die hintere Seite liegt direkt der pars ampullaris des Mastdarmes an und kann von dort aus deutlich getastet werden. Innerhalb der Prostata münden Harn- und Samenweg zum Sinus urogenitale zusammen.

c) Histologie

Der Bau der Prostata besteht aus einer Drüse (glandula prostatica) und glatter Muskulatur (m. prostaticus), welche der Harnblase angehört. Die Drüsenanlagen dringen als Sprossen in das Muskelgewebe vor und entwickeln sich zu zusammengesetzten alveolären Gängen, die den größten Teil der Prostata ausmachen. Am vorderen Teil fehlen die Drüsenanlagen ganz oder sind zu unzusammenhängenden Läppchen ausgebildet. Die Drüsenräume, die ein relativ weites Lumen besitzen, sind je nach Sekretionslage von zylindrischem oder kubischem Epithel in einfacher oder mehrreihiger Schicht ausgekleidet. Die Zellen geben keine Schleimreaktion und ähneln in mancher Hinsicht den serösen Zellen. Sie sind

leicht gekörnt und auch gelegentlich pigmentiert. Im höheren Alter enthalten die weiten Lumina der Prostata geschichtete Konkremente von bräunlicher Farbe. Die dreißig bis fünfzig Einzeldrüsen vereinigen sich zu zwei größeren Ausführungsgängen, die auf dem hinteren Anhang des Colliculus seminalis ausmünden. Glatte Muskelfasern und Bindegewebszüge umhüllen die Drüsenläppchen, so daß ihre lappige Struktur von außen nicht zu erkennen ist. Das Verhältnis zwischen Drüsenstruktur und Muskelanteil bzw. Bindegewebe ist nicht immer gleichmäßig. Einmal überwiegt das drüsige Element, ein andermal die Muskelstruktur.

d) Funktion

Die Funktion der Prostata ist noch nicht ganz geklärt (7). Das dünnflüssige milchige Prostatasekret wird bei der Ejakulation den Spermien beigemischt. Seine alkalische Reaktion verleiht ihnen ihre Beweglichkeit. Als weitere funktionelle Leistung des Sekrets ist bekannt die Verflüssigung des gelatinösen Samenblasensekrets durch proteolytische Fermente. Die verschiedenen Enzyme scheinen eine noch ungeklärte Rolle für die Biologie der Spermien und die Befruchtung selbst zu spielen. Bei Exstirpationsversuchen an der Ratte sank die Befruchtungsfähigkeit um etwa 90% (E. Steinbach)(7).

e) Chemische Zusammensetzung des Prostatasekrets

Die Zusammensetzung des Prostatasekrets, das zu 97,6% aus Wasser und 2,4% aus Trockensubstanz besteht, wird von

Chr. Joél angegeben (7). Es enthält Na, K, Ca, Eiweiß, Glukose, Askorbinsäure, Zitronensäure, Cholesterin, eine saure und alkalische Phosphatase, eine Monoaminooxydase, wenig Diaminooxydase und Cholinesterase. Lezithin und Neutralfette fehlen. Es wird angenommen, daß das Prostatasekret ständig sezerniert wird und in die Blase zurückfließt. Die Sekretmenge gibt Caroll mit 1 - 2 ccm/die an (7).

f) Saure Phosphatase

Ein charakteristisches Ferment, das in der P-Zelle gebildet wird, ist die saure Phosphatase (36, 39, 38). Saure Phosphatasen sind Phosphorsäureesterasen, die bei saurer Reaktion optimal wirksam sind. In keinem anderen Organ läßt sich ein ähnlich hoher saurer Phosphatasegehalt nachweisen, wie in der Prostata. Die Synthese ist im Gegensatz zu anderen sauren Phosphatasen an die Anwesenheit der Androgene gebunden. Sie verhält sich demnach wie ein typisches biochemisches Geschlechtsmerkmal (33). Nach Kastration kommt es zu einem extremen Absinken der Enzymproduktion. Durch Östrogene wird die Synthese der sauren Phosphatase der Prostata, und nur diese gehemmt. Das Vorkommen der sauren Phosphatase erstreckt sich mit Ausnahme einiger Mikroorganismen auf alle Lebewesen. Beim Menschen tritt sie hinter der alkalischen Phosphatase teilweise zurück. So gilt dies für die stark alkalische Phosphatase enthaltenden Organe wie Niere, Knochen, Darmschleimhaut und Blutserum. Milz und Leber sind reich an saurer Phosphatase, ebenso die adulte Prostata.

Auch in den Blut- und Knochenmarkzellen wurde histiochemisch saure Phosphatase nachgewiesen. Man unterscheidet „schwache", deren maximale Aktivität bei pH 5 - 6 liegt, von „starken" mit einem Wirkungsoptimum bei pH 3 - 4 (39).

Alle Phosphatasen besitzen nicht das gleiche, jedoch ein ähnliches Cofermentmolekül. Die Unterschiede liegen vorwiegend bei dem Apoferment. Das Coferment besitzt die Wirkungsspezifität, d.h. die Fähigkeit Phosphorsäureester zu spalten. Das Apoferment bestimmt die Lage des Aktivitätsmaximums und die Substratspezifität. Erst beide Teilfermente ergeben das vollwirksame Ferment.

$$\text{Coferment} + \text{Apoferment} \overset{\text{pH}}{} \text{Holoferment}$$

Das Dissoziationsgleichgewicht ist abhängig vom pH-Wert. Als pH-Stabilitätsbereich der sauren Prostataphosphatase gilt der Bereich von pH 3,5 - 6,0.

Die Wirkung der sauren Phosphatase setzt also eine saure Reaktion des Milieus voraus. Diese Voraussetzung braucht nicht allein auf extrazelluläre Flüssigkeiten beschränkt bleiben, da nach heutigen Erkenntnissen in der Zelle voneinander abgegrenzte Bezirke angenommen werden, in denen die Funktion der Zelle lokalisiert wird. Diese können je nach den Stoffwechselprozessen, die sich dort abspielen, einen verschiedenen pH-Wert haben. Die saure Phosphatase findet somit auch intrazellulär die für ihre Wirkung notwendigen Reaktionsbedingungen. Da die saure Phosphatase

meistens mit der alkalischen Phosphatase zusammen vorkommt, hat man die beiden Phosphatasen als gegenseitige Coferment-reserven der Zelle aufgefaßt. Nach Albers wandert die Cophosphatase zwischen der Apophosphatase der sauren und alkalischen Phosphatase je nach Reaktion hin und her.

g) Hormonelle Beeinflussung

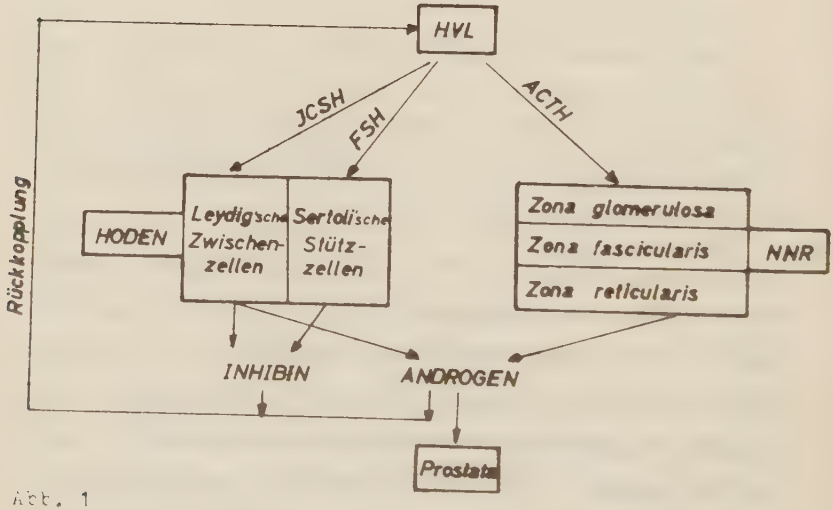


Abb. 1
Die Prostata im Zusammenspiel der Hormone

Für die Entwicklung und Reifung der Prostata sind die Androgene verantwortlich. Diese werden sowohl in den Leydig'schen Zwischenzellen der Hoden, als auch in der Zona reticularis der NNR gebildet. In den Hoden wird nach Mc. Cullagh auch noch das Inhibin, das vermutlich östrogene Wirkung besitzt, gebildet (28). Es wird entweder ebenfalls von den Leydig'schen Zwischenzellen, oder den Sertoli'schen Stützzellen produziert. Sowohl Androgene, als auch Inhibin haben nach dem Reglerprinzip der Rückkopplung, Einfluß auf die Gonadotropine JCSH und FSH des HVL. Dieses hormonale Gleichgewicht reguliert die Höhe des Sexualhormonspiegels. Sinkt bei Kastration die Konzentration von Androgen und Inhibin, so steigt der Gonadotropinspiegel an; kommt es umgekehrt zu einer Steigerung des Androgen-, bzw. Inhibinspiegels, so wird die Gonadotropinbildung in dem HVL gehemmt.

Es ist bekannt, daß die Prostata nach Kastration atrophiert. Es gelingt bei einem kastrierten Versuchstier durch Zufuhr von Androgenen die Prostata in Funktion und voller Größe zu erhalten und ihr Gewicht bei entsprechend hoher Dosis auf das Vielfache zu steigern. Die Wirkung der Androgene auf die Prostata ist organspezifisch. Man kann daher die rudimentäre Prostata bei kastrierten Rattenweibchen durch Androgenzufuhr zum Wachstum und zur Sekretion anregen. Ähnlich weisen menschliche Eierstockszwitter, bei denen die Androgenproduktion schon im Fetalleben gesteigert ist, eine Prostata auf. Der Hauptangriffspunkt der Androgene sind die Prostatadrüsen, deren Epithel zur Wucherung und gesteigerter Sekretion veranlaßt wird.(7,28).

Östrogenzufuhr bewirkt bei der Prostata eine Atrophie des Drüsenepithels mit Rückgang der sekretorischen Tätigkeit. In Abb. 2 wird dies erklärt. Die Östrogene greifen an der Stelle des Inhibins am Rückkopplungsmechanismus an, so daß die Gonadotropine des HVL gehemmt werden. Der Erfolg ist ein Versiegen der Androgene im Hoden. Gibt man experimentell zusätzlich Androgene im Überschuß, so bleibt die Prostataatrophie aus.

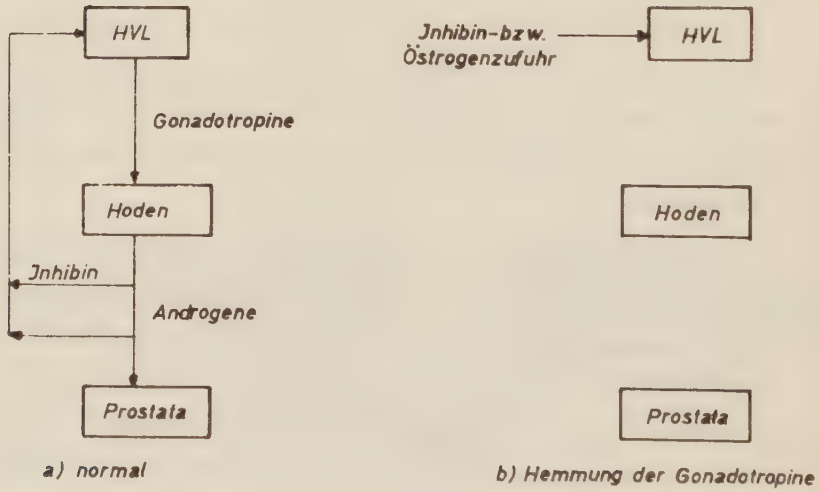


Abb. 2
Atrophie der Prostata nach Zufuhr von Östrogenen

Es ist bekannt, daß in der Zona retikularis der NNR auch Androgene gebildet werden, die durch ihr Ansteigen die Prostata beeinflussen können. Ein erhöhter Androgenspiegel (z.B. Adreno-genitales-Syndrom) kann jedoch nur durch Cortison gesenkt werden, da dadurch die Ausschüttung von ACTH gehemmt wird (Abb. 3).

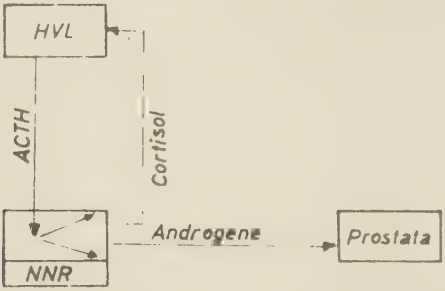
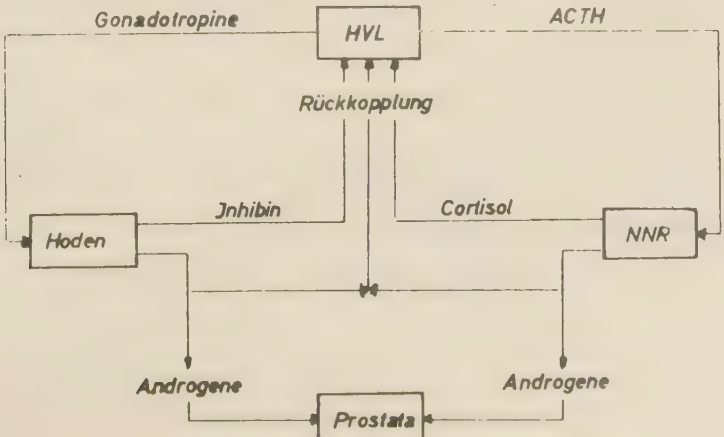


Abb. 3
Einfluß der NNR auf die Prostata

Aus den vorangegangenen Ausführungen geht hervor, daß die Prostata indirekt von der Tätigkeit der Hypophyse abhängig ist. Ist ihre Funktion gestört im Sinne einer Verminderung der Gonadotropine bzw. des ACTH, so atrophiert die Prostata.

Abb. 4 Die Prostata stimulierenden Hormone



Zusammenfassend kann mit Abb. 4 folgendes ausgesagt werden: Die Prostata ist in ihrem Wachstum, ihrer Reife und Funktion vom Zusammenspiel von Hypophyse - Hoden einerseits und Hypophyse - NNR andererseits abhängig. Eine Atrophie kann durch Gaben von Inhibin (= Östrogene) und Cortison über die Funktionshemmung der Hypophyse erreicht werden.

2. Spezielle Verhältnisse des Prostatakarzinoms

a) Carcinogese

Über die Entstehung des Prostatakarzinoms (PC) liegen, wie über die Carcinogese überhaupt, verschiedene Theorien vor (Abb. 5) (3, 21, 15).

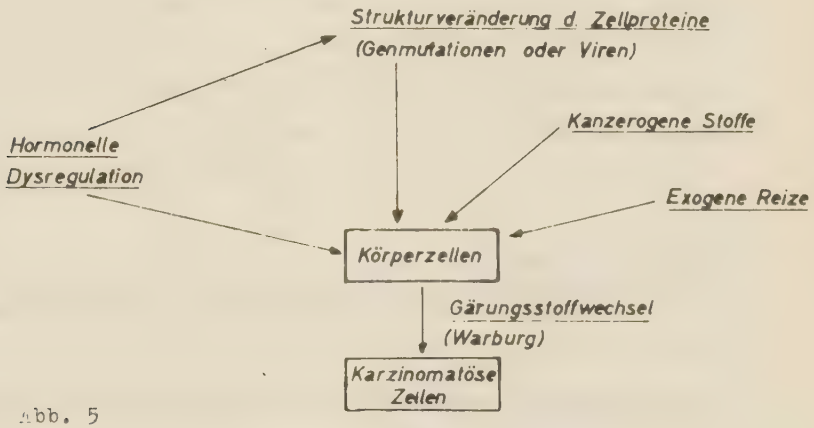


Abb. 5

Allgemeine Carcinogenese

Beim Prostatakarzinom besteht eine auffallende Altersabhängigkeit. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt beim hiesigen Krankengut 68,3 Jahre (Abb. 6). Es entsteht also in einer Zeit, in der sich im alternden Organismus eine hormonelle Regulationsänderung oder sogar Regulationsstörung vollzieht (21). Im Alter kommt es beim Manne zu einer Änderung in dem Sinne, daß die Produktion von Follikelhormon weniger stark abnimmt, als die von Androgenen. Diese altersbedingten hormonellen Veränderungen im Organismus können für den allge-

meinen Zellstoffwechsel von wesentlicher Bedeutung sein, so daß durch die Minderung hormoneller Impulse auf die Körperzelle diese im Alter eine erhöhte Neigung zur krebsigen Entartung zeigen kann.

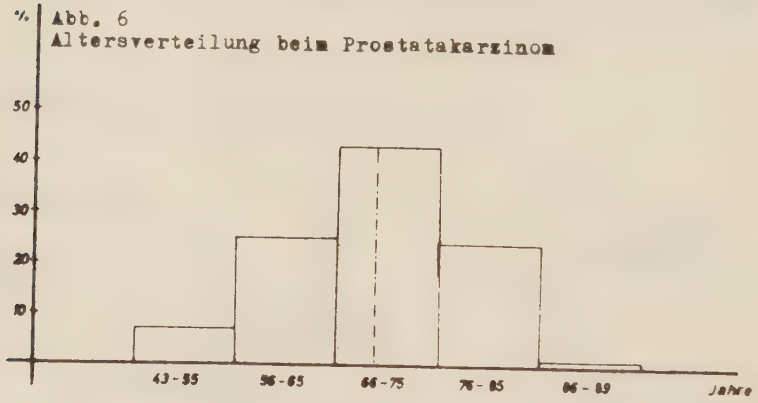


Abb. 6
Altersverteilung beim Prostatakarzinom

Das Malignom der Prostata ist im Gegensatz zur benignen Prostatahyperplasie eine Geschwulst des eigentlichen Prostatagewebes, nämlich der azinösen Drüsen. Daher ist es verständlich, daß sich die karzinomatösen Knoten in der Peripherie befinden. Sie liegen sehr oft einseitig, sind verschieden groß und geben der Prostata eine asymmetrische Form.

Pathologisch-anatomisch kann man zwei Formen des Prostatakarzinoms unterscheiden. Die eine Form geht ohne, die andere mit Hyperplasie einher. Aus diesen beiden Arten ergeben sich die Beschwerden des Patienten.

Das reine Adeno-Karzinom hat wenig lokale Symptome, da es primär kleiner erscheint. Die Beschwerden beginnen erst, wenn die frühzeitige Metastasenbildung, die vorwiegend osteophil verläuft, einsetzt. So macht sich diese Karzinomart das erste Mal durch uncharakteristische, hartnäckige Kreuzschmerzen, besonders nachts, bemerkbar, die häufig unter der Fehldiagnose „Rheumatismus" oder „Ischias" usw. laufen. Auch bei einer Spontanfraktur, bei der röntgenologisch Knochenmetastasen erkannt werden, kann man bei der Suche nach dem Primärherd auf ein bis dahin symptomloses Prostatakarzinom stoßen.

Mikroskopisch erkennt man oft in ein und demselben Schnitt teils das Bild des typischen Adeno-Karzinoms, teils das des Carcinoma solidum simplex oder man sieht große Haufen ungeordneter Zellen des Carcinoma medullare. Allen drei Formen kommt die Tendenz des infiltrierenden, destruierenden und metastasierenden Wachstums zu und dringen so in die Gewebsspalten ein. Die karzinomatösen Gewebsschläuche enthalten oft Epitheldetritus, während Konkremente häufig fehlen. Das Zwischengewebe, welches stellenweise auch noch glatte Muskelfasern enthält, ist reich an spindeligen und runden Zellen.

Die Mischform (Karzinom und Hyperplasie) wird an seinen lokalen Symptomen, die der Hyperplasie eigen sind, relativ früh bemerkt. Es handelt sich hierbei nicht um eine maligne

Entartung des Altersadenoms, sondern um eine Verkrebsung des als Kapsel komprimierten Prostatagewebes. Daher wieder periphere Knoten, hier jedoch kombiniert mit einer mehr oder weniger großen Prostata. Bei dieser Form bestehen die ersten Schwierigkeiten einer Früherkennung. Es ist schwer, eine alleinige Hyperplasie von der gemischten Karzinomart abzugrenzen, zumal die karzinomatösen Knoten sehr klein und an der komprimierten Kapsel schlecht abzugrenzen sind. Da Steinerkrankungen der Prostata durch Röntgenuntersuchung erkannt werden können und eine Tuberkulose sich meist durch andere Manifestationen verrät, sind es praktisch in erster Linie unspezifische, entzündliche, indurative Veränderungen der Drüse, deren differentialdiagnostische Unterscheidung gegenüber den Frühstadien maligner Entartung Schwierigkeiten bereiten.

b) Wege zur Diagnose

Rektale Palpation: Wie schwierig es ist, ein Karzinom aus der Palpation allein zu erkennen, zeigt die Aufstellung aller Palpationsbefunde von 105 Patienten der hiesigen Klinik. Eine palpatorische Früherkennung muß aber bei einer routinemäßigen Rektaluntersuchung gefordert werden.

1. Palpationsbefund

Geringe Vergrößerung, weich, abgrenzbar, glatt und beweglich. Bei 12 Fällen wurde dieser Befund erhoben, zum Teil schon mit Ummauerung der Ureterostien. Die Fälle konnten histologisch gesichert werden.

2. Palpationsbefund

Kaum vergrößert, derb bis mittelweich, abgrenzbar, glatt, verschieblich.

Bei 14 Fällen zum Teil schon mit osteoplastischen Metastasen im Becken und der Lendenwirbelsäule.

3. Palpationsbefund

Geringe Vergrößerung, derb, vorspringend, knotig, asymmetrisch, beweglich.

Bei 43 Fällen konnte dieser Befund als charakteristische Verdachtsdiagnose erhoben werden, die sich bei späteren Zusatzuntersuchungen bestätigt hat.

Bei 3 Fällen wurde zusätzlich noch eine gewisse Druckschmerzhaftigkeit registriert.

4. Palpationsbefund

Nicht abgrenzbar, derb, knotig, festsitzend.

Bei 29 Fällen mit der Verdachtsdiagnose auf beginnende Infiltration des Rektums.

5. Palpationsbefund

Vergrößert, derb, glatt.

Hier handelte es sich um 4 Fälle von Prostatahyperplasie, die später histologisch als solche erkannt wurde, nachdem zuerst ein Karzinom angenommen wurde.

Bei 75 Fällen war eine Verdachtsdiagnose allein durch die rektale Palpation möglich.
Bei 26 Fällen konnte eine Malignität erst durch weitere Untersuchungsmethoden erkannt werden.
Bei 4 Fällen stellte sich bei anfänglichem Malignitätsverdacht eine benigne Prostatahyperplasie heraus.
26 Fälle, das sind rund 25%, wären bei der routinemäßigen Palpation nicht erkannt worden.

Bei der palpatorischen Untersuchung hat man demnach eine Treffsicherheit von rund 75% zu erwarten.

Unter den Fällen mit unklarem palpatorischen Befund haben wir 6 verschiedene Variationen von Prostatakarzinom gefunden (52).

1. Die kongestionierte Form
2. Die ventrale Form
3. Die atrophische Form
4. Die weiche Form
5. Die rektal zirkuläre Form
6. Die östrogen unwissentlich vorbehandelte Form

1. Die kongestionierte Form

Die Kongestion der Prostata ist verschieden interpretierbar. Hier ist gemeint die Verschiedenartigkeit der rektalen Palpationsbefunde beim gleichen Patienten.
Wird in der Phase der akuten Dysurie untersucht, so findet

man eine wesentlich größere Drüse, als einige Tage später, wenn ein Katheterismus oder eine spontane Dekongestion vorangingen. Dies läßt erkennen, daß es wesentliche Schwellungsunterschiede der Prostata gibt. Diese Kongestion ist imstande, die hölzerne Härte des Karzinomgewebes in perifokaler Schwellung zu verbergen, und somit dem Untersucher den Eindruck einer benignen Hyperplasie zu geben. Unterbleibt eine spätere präoperative Kontrolle, so entdeckt der Operateur bei der Prostatektomie entweder ein nicht gut ausschälbares Malignom, oder die histologische Untersuchung der unauffälligen Prostata weist ein Karzinom nach.

Daraus folgt die Konsequenz:
Der einmalige benigne Palpationsbefund bürgt nicht für die Gutartigkeit, sondern schließt ein Karzinom nicht aus.

2. Die ventrale Form

Rund zweidrittel aller Prostatakarzinome entstehen dorsalrandständig (Gaynor). Der Rest verteilt sich vorzugsweise auf die seitliche aber auch ventrale Cirkumferenz.
Diese anatomischen Möglichkeiten bedeuten, daß ca. 1/7 aller Prostatakarzinome fern der rektalen Erreichbarkeit entsteht, für die es keine rektale Früherkennung gibt. Der rektale Nachweis erfaßt daher ein späteres Stadium, in dem das Karzinom schon metastasiert und infiltriert. Diese Form infiltriert frühzeitig Samenblase und Harnleitermündungen, ehe sie den dorsalen Drüsenpol erreicht hat.

3. Die atrophische Form

Diese Form ist durch den Befund einer kompletten Organatrophie gekennzeichnet.
Das Karzinom entsteht in einer endogen atrophierten Prostata. Es ist nichts palpabel außer der atrophischen, plattenartigen Prostata. Das Karzinom ist nur endoskopisch und urographisch diagnostizierbar. Diese Form muß dorsal-fern entstanden sein und gegen die Regel nach ventral infiltrieren.

Da es sich damit dem rektalen Nachweis entzieht, ist zu folgern: eine verkleinerte bzw. völlig atrophische Prostata schließt ein manifestes, lokal wachsendes Karzinom nicht aus.

4. Die weiche Form

Die hölzerne Härte des typischen Karzinomgewebes entspricht nicht dem malignen Gewebe, sondern einer fibrotisierenden Reaktion. Bleibt diese Reaktion aus unbekannten Gründen aus, so entsteht das medulläre Karzinom. Eine unregelmäßig weiche, fast fluktuierende, wechselnd prominierende Palpation beim älteren Menschen ist suspekt. Auch die zufällige oder induzierte Kombination von Karzinom und Entzündung, das als seltenes Vorkommnis bekannt ist, kann einen ähnlichen Befund ergeben. Die Diagnose einer Altersprostatitis erhält damit einen besonderen Akzent.

5. Die rektal zirkuläre Form

Es gibt Prostatakarzinome, die von beiden Seiten her pararektal infiltrieren, und das Rektum ringförmig stenosieren. Wenn die Prostata deutlich karzinomatös erscheint, ist die Diagnose nicht schwierig. Hat man jedoch die atrophische oder weiche Form vor sich, so überwiegt das pararektale Infiltrat, und der proktologische Befund gerät in den Vordergrund, ohne daß die primäre Erkrankung bekannt wird.

6. Die östrogen unwissentlich vorbehandelte Form

Ein sorgfältig antiandrogen behandeltes Prostatakarzinom kann sich soweit zurückbilden, daß die Diagnose einem neuen Untersucher zweifelhaft erscheint. Anamnese und obligate Aufzeichnungen leiten ihn dann auf den richtigen Weg.
Werden jedoch Östrogene in der irrtümlichen Annahme einer benignen Prostatahyperplasie unregelmäßig oder zu niedrig dosiert, so werden die nachfolgenden Untersucher durch den atrophierenden Einfluß getäuscht. Die rektale Palpation ergibt vorübergehend ein scheinbar beruhigendes Ergebnis. Die Möglichkeit einer konsequenten Hormonbehandlung ist jetzt doppelt reduziert, einmal durch die zeitliche Verspätung, zum anderen durch die vorangegangene unregelmäßige niedrige Dosierung.

Saure Prostataphosphatase im Serum

Einen relativen Aufschluß über die mögliche Metastasierung gibt die serologische Untersuchung des sauren Phosphatasespiegels. Der Normalwert beträgt nach der Methode von Huggins Talaley bis zu 10 Einheiten. Hiermit kann aber keine Frühdiagnose erreicht werden, da eine verwertbare Erhöhung erst bei einer Metastasierung in die Knochen, Lymphbahnen oder andere Organe in Erscheinung tritt.

Die Karzinomzelle der Prostata besitzt ebenso wie die Mutterzelle die Potenz zur Bildung von saurer Phosphatase. Dies jedoch umso weniger, je entdifferenzierter die Karzinomzelle ist. Die Möglichkeit der Phosphatasebildung wird auch auf die Zelle der Metastase übertragen. Das Ferment gelangt gewissermaßen inkretorisch in die Blutbahn, wenn die Krebszellen destruierend und metastasierend wachsen (Raabe)(11). Eine stecknadelkopfgroße Metastase soll schon soviel saure Phosphatase entstehen lassen, wie normalerweise im zirkulierenden Blut ist. Eine Bestimmung der sauren Phosphatase soll nicht am Tage der palpatorischen Untersuchung erfolgen, da nach Daniel bei der gesunden Prostata allein durch die Palpation eine Erhöhung der sauren Phosphatase feststellbar ist. Verwertbar ist jedoch nur eine starke Erhöhung, die auf jeden Fall auf eine Metastasenbildung weist.

Bei einem Primärtumor ohne Metastasierung ist kein Anstieg der sauren Serumphosphatase erkennbar, oder nur ein geringfügiger, der nicht verwertbar ist. Normalerweise gelangt mit dem Prostatasekret ein Teil der gebildeten sauren Phosphata-

se nach außen, nicht allein im Ejakulat, sondern täglich bis zu 1 - 2 ccm (Caroll), das in die Blase zurückfließt (33). In dieser Sekretion nach außen, auch bei der Karzinomzelle des Primärtumors, mag der Grund für die geringe Erhöhung saurer Phosphatase im Serum zu suchen sein, wenn noch keine Metastasierung vorliegt.

Es könnte eine Möglichkeit darin liegen, ein Prostatakarzinom ohne Metastasen zu diagnostizieren, indem man das Prostataexprimat auf eine Erhöhung der sauren Phosphatase untersucht. Zur Früherkennung ist die Bestimmung der sauren Serumphosphatase nicht zu verwerten, wohl aber geben die Schwankungen Aufschluß über den Erfolg der Therapie (36, 38). Sinkt der Serumspiegel im Verlauf der Behandlung bis auf nahezu normale Werte ab, so deutet dies auf eine günstige Beeinflussung des Karzinoms hin; steigt jedoch der Serumspiegel nach mehr oder weniger langer Zeit wieder auf pathologische Werte an, so muß man eine Aktivierung des Tumors annehmen und einen neuen Weg der Therapie einschlagen. Eine gewisse Kontrolle des Therapieerfolges zeigt sich noch in der Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase. Diese stammt von den Osteoblasten des Knochens und ist bei deren starken Tätigkeit, wie sie bei den Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms vorhanden ist, erhöht. Sie soll bei günstiger Therapie ebenfalls absinken. So lange aber eine erhöhte alkalische Serumphosphatase osteoblastische Vorgänge erkennen läßt, ist auch bei normalgewordener saurer Serum-

phosphatase eine ausreichende Hemmung des Metastasenwachstums noch nicht eingetreten (13, 14, 30, 36, 38, 41, 46, 59).

Serumkupferwerte

Nach Kautzsch gehen Epithel- und mesenchymale Neubildungen mit einer mittleren Erniedrigung des Transporteisens und einer Erhöhung der Serumkupferwerte einher. Erhöhte Serumkupferwerte (200 gamma%) sind für Prostatakarzinom oder Lymphogranulomatose verdächtig (31).

Röntgenuntersuchung

Die Röntgenuntersuchung führt indirekt über sichtbare Knochenmetastasen oder Harnstauungsbilder zur Diagnose. In der Leeraufnahme werden die osteoblastischen Knochenmetastasen als verdichtete Schatten im Bereich der Spongiosa der LWS und der Beckenschaufeln als erste Orte der Metastasierung dargestellt. Bei der Beurteilung des Nierenbeckens, der Ureteren und der Blase durch die Ausscheidungsurographie findet man eine mögliche Ummauerung eines oder beider Ureterostien. Wird ein Ostium vollständig verschlossen, so kommt es durch den Rückstau zur Stillegung der betreffenden Niere, da der Staudruck den Filtrationsdruck der Niere aufhebt. Die abführenden Nierenwege werden dann nicht dargestellt, die Niere ist stumm.

Bei Durchsicht der Röntgenbilder von 103 Patienten wurde

bei 40 Patienten im Leerbild eine Metastasierung in das Knochensystem festgestellt.(53). Bei den AUR-Bildern waren foldende Besonderheiten zu entnehmen:

1. Beim Prostatakarzinom kommt es im Gegensatz zur Prostatahyperplasie zu einer praevesikalen Stauung des ableitenden Harnsystems. Diese ist daran zu erkennen, daß der befallene Ureter gestaut ist, die Blase jedoch klein bleibt und kontrahiert ist. Der Ureter muß also vor dem Eintritt in die Blase stenosiert sein.

2. Der Blasenboden ist unregelmäßig gehoben und zwar findet sich die Asymmetrie meist auf der Seite des gestauten Ureters.

3. Die Blase ist, wie schon in 1) erwähnt, klein und kontrahiert.

Abb. 7 zeigt deutlich die Unterschiede zwischen Prostatakarzinom und Prostatahyperplasie im Röntgenbild.

Abb. 7	Prostata - Karzinom	Prostata - Hyperplasie
Blasenboden	ungleichmäßig gehoben	gleichmäßig gehoben
Harnleiter	ohne Blase gestaut meist einseitig beginnend	mit Blase gestaut doppelseitig
Stauung	prävesikal	post-bzw. intravesikal
Blase	klein , kontrahiert	groß , dilatiert

Diese Verhältnisse gelten aber nur für das reine Karzinom und sind anders bei der sogenannten Mischform. Hierbei kombinieren sich die Erscheinungen. Man erkennt den malignen Charakter, je nach Ausbildung der Hyperplasie, nur noch an der unregelmäßigen Hebung des Blasenbodens, da sich die praevesikale Stauung mit der post-, bzw. intravesikalen Stauung der Hyperplasie vermischt.

Elektroresektion

Die Elektroresektion findet dort Anwendung, wo das Karzinom zu Miktionsstörungen geführt hat (Restharn). Diese Methode hat sich als sehr wirksam erwiesen, da gleichzeitig mit der Beseitigung der urotoxischen Komponente des Leidens eine Möglichkeit besteht, die Gewebsspäne histologisch zu untersuchen. Auf diese Weise kann einerseits die Diagnose auf Malignität bestätigt werden, andererseits ein bis dahin verborgenes Karzinom aufgedeckt werden.

Prostatabiopsie

Eine Methode der gezielten Gewebsuntersuchung besteht in der Punktion der Prostata vom Rektum aus. Benutzt wird hierzu eine Silvermann-Nadel, wie sie zur Nierenbiopsie angewandt wird. Der erhaltene Gewebszylinder wird anschließend histologisch untersucht. Dieser Methode kommt der Umstand entgegen, daß sich das Karzinom peripher entwickelt und daher die karzinomatösen Knoten gezielt anpunktiert werden können. Der

positive Nachweis ist eindeutig, der negative schließt dagegen ein Karzinom nicht aus.

c) Therapie

Bei den therapeutischen Maßnahmen wird man bestrebt sein, die Möglichkeit einer Operation des Karzinoms in Betracht zu ziehen. Die Operabilität eines Prostatakarzinoms ist an folgende Bedingungen gebunden:

1. Die maligne Infiltration darf nicht über die Basis der Samenblase oder die pars membranacea der Harnröhre fortgeschritten sein.
2. Kontinuierliches infiltratives Wachstum oder Metastasen müssen fehlen.
3. Die Werte der sauren Phosphatase im Serum müssen im Bereich der Norm liegen.

Da aber das reine Karzinom mit einer langen Beschwerdelosigkeit einhergeht, sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung rund 80 - 90% der Fälle wegen des fortgeschrittenen Wachstums inoperabel.

Die Mischform kann von seiten der relativ früh einsetzenden Miktionsbeschwerden entweder durch die Elektroresektion erkannt werden, oder ein diagnostisch für gutartig gehaltener Tumor stellt sich nach Prostatektomie histologisch als bösartig heraus.

Im Jahre 1941 haben Huggins und Mitarbeiter die antiandrogene Therapie vorgeschlagen (27). In kurzer Zusammenfassung haben die Östrogene auf das Prostatakarzinom folgende Wirkung:

1. Östrogene hemmen die Gonadotropine des HVL und somit die Androgenproduktion im Hoden, die stimulierend auf das Karzinom wirken.
2. Östrogene hemmen die Synthese der sauren Phosphatase sowohl im Primärtumor, als auch in den Metastasen. Es kommt zu Stoffwechselstörungen in den entarteten Zellen, die histologisch in der Bildung der sog. "Schaumzellen" (hydropische Quellung) zu erkennen ist (39).
3. Die Prostata und das Karzinom atrophieren (7).

Unterstützend zur antiandrogenen Hormonbehandlung versuchte man die Stätte der Androgenproduktion im Hoden durch Kastration zu entfernen.

Daß auch die zweite Androgenquelle, die NNR, auf den Krankheitsverlauf noch einen Einfluß hat, zeigt sich in erneuter Aktivierung des Tumors nach anfänglicher guter Beeinflussung. Mit Hilfe von Cortisol kann man über den HVL diese letzte Androgenquelle blockieren, ohne eine Adrenektomie durchführen zu müssen (34).

Druckrey und Raabe haben die hohe Aktivität der sauren Phosphatase im Primärtumor und den Metastasen für die Therapie ausgenutzt (10, 11). Hierbei haben sie das cytostatisch wirkende Diäthyldioxystilben verwendet. Durch Phosphorilierung der Phenolgruppe wurde eine gute Transportform erreicht, die über den Blutweg zu den Krebszellen gebracht wurde. Dieses Diäthyl-dioxystilben-diphosphat (im Handel als "Honvan") wird durch die saure Phosphatase der entarteten Zellen dephosphoriliert und in die eigentliche cytostatische Wirkform, das Stilben, umgewandelt. Gleichzeitig hat es als synthetisches Östrogen eine antiandrogene Wirkung. Mit dieser gezielten organspezifischen Chemotherapie ist es möglich, den Wirkstoff elektiv und in genügender Konzentration an die Krebszellen heranzubringen. In der Hormontherapie sind demnach vier Möglichkeiten nach ihrer Wirksamkeit zu untersuchen:

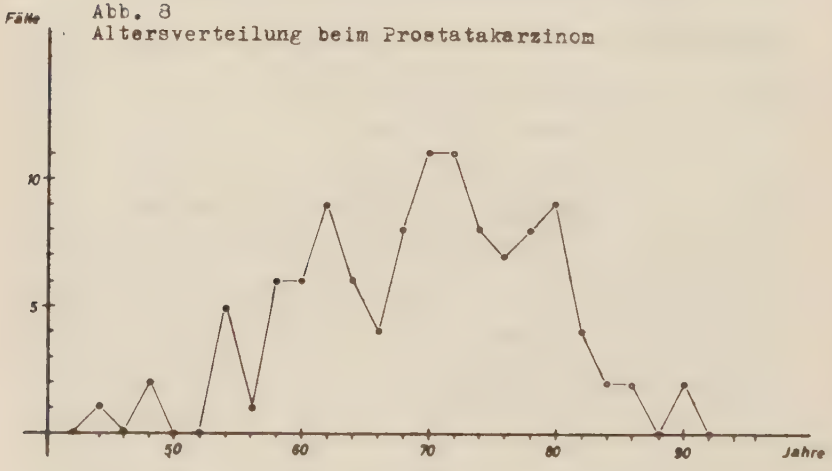
1. Östrogene allein
2. Östrogene mit Honvan
3. Östrogene mit Kastration
4. Östrogene mit Kastration und Cortisol

3. Auswertung der Befunde, die sich bei der Nachuntersuchung ergeben haben

Um über den Erfolg der klinisch angewandten Therapie Auskunft zu erhalten, haben wir den Hausärzten der Patienten einen Fragebogen zugesandt. Bei den gestellten Fragen interessierte uns besonders die Angabe, ob der Patient noch lebt und wenn nicht, ob er an seinem Krebsleiden oder an einer anderen Todesursache verstorben ist.

An dem in Frage kommenden Krankengut (vom Jahre 1946 - 1961/62) standen uns 137 Patienten im Alter von 43 - 89 Jahren zur Verfügung. Die Altersverteilung zeigt nachstehende Abbildung

Abb. 8
Altersverteilung beim Prostatakarzinom



Da von allen angeschriebenen Ärzten 75 unsere Fragebogen mit den gewünschten Auskünften zurückschickten, konnten diese für die Diskussion der Hormontherapie herangezogen werden.
Die Fälle teilten sich wie folgt auf:

1. Östrogene allein	22 Fälle
2. Östrogene mit Honvan	12 Fälle
3. Orchiektomie kombiniert mit	
a) Östrogen + Honvan	11 Fälle
b) Cortisol	3 Fälle
4. Zufallsprostatektomie + Östrogen	3 Fälle
5. Ohne Behandlung (vom Pat. abgelehnt)	2 Fälle

Das sind zusammen 53 Fälle mit gesichertem Prostatakarzinom. Die restlichen 22 Fälle stellten sich als andere Prostataaffektionen heraus.

a) Erfolg der angewandten Therapie

1. Östrogene allein

Die Zufuhr des weiblichen Hormons erfolgt per oral, per injectionem und per implantationem unter die Bauchhaut. An Medikamenten stehen Progynon und Cyren zur Verfügung. Mit dieser Therapie wird durch Hemmung der Androgene des Hodens eine medikamentöse Kastration herbeigeführt.

Je weiter das Karzinom vorangeschritten ist, umso höher muß dosiert werden. Die Dosis steigt mit der Dauer der Erkrankung. Eine objektive Dosimetrie fehlt. Wir sind auch hierbei, wie bei der Diagnose, auf den subjektiven

Tastbefund angewiesen. Bei erhöhter saurer Serumphosphatase wird solange hoch dosiert, bis sie auf normale Werte gesunken ist. Dann wird die Dosis reduziert, um sie im Falle eines erneuten Anstiegs der sauren Phosphatase wieder heraufzusetzen. Für das gut beeinflußbare Karzinom genügt im Durchschnitt eine Depotdosis von 100 mg alle 6 - 8 Wochen oder tgl. 3 - 4 mal 100 mg per os.

Aus unserem Krankengut wurden 22 Patienten mit Cyren A oder Progynon M behandelt. Meist wurden Implantate zu je 25 mg angewendet. Das Alter s chwankte zwischen 59 und 89 Jahren.

Alle Patienten kamen wegen prostatischer Beschwerden zur Untersuchung. 4 Patienten hatten eine totale Harnsperre, einige waren schon vorher katheterisiert worden, 1 Kranker hatte zwei Tage lang eine Hämaturie. Die Restharnmenge schwankte bei 11 Patienten zwischen 100 und 500 ccm. Im Verlauf der Behandlung mußte bei 5 Kranken eine Sectio alta-Fistel angelegt werden. Als Zeichen einer Nierenparenchymschädigung fiel bei 8 Patienten die Indigoausscheidung pathologisch aus. Eine Begleitcystitis wurde in fast allen Fällen festgestellt. Die BKS schwankte zwischen Normalwerten und 70 mm in der zweiten Stunde. Erhöhte Rest-N-Werte wurden bei 6 Patienten mit pathologischer Indigoausscheidung festgestellt.

Die Patienten kamen in einem ihrem Alter entsprechenden Allgemein- und Ernährungszustand zur Aufnahme; 5 Patienten hatten in den letzten Monaten Gewichtsverluste festge-

stellt. Die rektale Untersuchung bestätigte bei 18 Patienten die Diagnose eines Prostatakarzinoms; 4 Befunde blieben zweifelhaft. Bei 10 Patienten wurde zur besseren Miktion und zur Verminderung der Restharnmenge eine Elektroresektion durchgeführt. Die histologische Untersuchung der Gewebsstücke ergab in diesen Fällen den Befund eines Adenokarzinoms.

Die AUR ergab bei 14 Kranken keine pathologischen Gesichtspunkte. Bei 4 Fällen war eine praevesikale Stauung eines einzelnen Ureters bei kleiner kontrahierter Blase festzustellen. In 3 weiteren Fällen war als einziges Zeichen der Blasenboden unregelmäßig gehoben. Bei 3 Patienten fanden sich in der Leeraufnahme Anhaltspunkte für eine Skelettmetastasierung des kleinen Beckens bzw. der Lendenwirbelsäule osteoblastischer Natur.

Zu Beginn der Therapie wurde bei allen Patienten die saure Serumphosphatase bestimmt. Wir konnten bei 3 Patienten eine erhöhte saure Phosphataseaktivität feststellen, die auf eine Metastasierung hinwiesen. Der Beweis wurde durch die Röntgenaufnahme geführt.

Unter der antiandrogenen Behandlung konnte das Krankheitsbild grundlegend geändert werden. Der vorhandene Restharn ging im Verlauf der Behandlung schon nach kurzer Zeit auf geringe Werte zurück. Die Miktion besserte sich auffallend. Auf dieser Grundlage wurde die Nierenfunktion weitgehend normalisiert. Der Rest-N ging auf nahezu nor-

male Werte zurück. Wenn sich auch der Tastbefund der Prostata im großen und ganzen nicht bedeutend änderte, kam es doch in 4 Fällen zu deutlicher Besserung. In 2 Fällen war die Prostata für den unvoreingenommenen Untersucher für ein Karzinom sehr zweifelhaft. Die Gewichtsverluste wurden wieder ausgeglichen. Die Patienten fühlten sich wieder gesund.

Neben dieser guten therapeutischen Wirkung kam es in einigen Fällen zu Nebenerscheinungen, die der Behandlung mit Östrogenen zuzuschreiben sind. Bekannt sind die Feminisierungserscheinungen, die sich in einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Gynäkomastie ausdrücken. Nur bei 4 Patienten kam es zu einer Druckschmerzhaftigkeit der geschwollenen Brüste. In den übrigen Fällen wurden die Beschwerden als nicht wesentlich angegeben. Eine Hodenatrophie war bei allen Patienten feststellbar. Wesentlich größere Bedeutung muß den kardialen und Kreislaufkomplikationen beigemessen werden, die unter der Östrogenbehandlung auftreten. So beobachteten wir bei 2 Patienten einen Myokardinfarkt. 2 Patienten sind nach einer Elektroresektion an einer massiven Lungenembolie verstorben, 3 bekamen im Verlauf der Behandlung eine Thrombophlebitis.

Sobald es der Krankheitsverlauf erlaubte, wurden die Patienten unter hausärztlicher Beobachtung ambulant weiterbehandelt. Dabei wurden sie in 8-wöchigen Abständen zur Kontrolluntersuchung bestellt. Hierbei wurde eine Depot-

dosis von etwa 100 mg unter die Bauchhaut implantiert. Die Vorteile dieser Applikation sind:

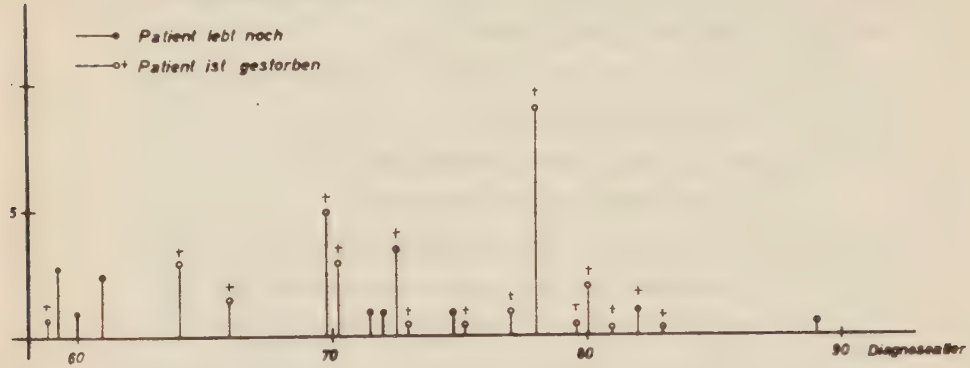
1. Arzt und Patient sind über längere Zeit voneinander unabhängig
2. Das Hormon strömt langsam und stetig über längere Zeit in den Organismus
3. Es läßt sich die gleiche Wirkung mit geringeren Hormonmengen erzielen, wie bei der intermittierenden Injektionsbehandlung.

Die Resorptionsgeschwindigkeit hängt von den individuellen Verhältnissen des Organismus, vom Implantationsort sowie von der Konsistenz, der Oberfläche und der Größe des Implantats ab. Zur Einpflanzung der sterilen Implantate wurde einer der unteren Bauchquadranten gewählt. Es kam in keinem Fall zur sterilen oder eitrigen Ausstoßung.

Wie lange kann man diese Therapie weiterführen, wann ist der Zeitpunkt erreicht, bei dem das ruhende Karzinom reaktiviert wird und schließlich doch zum Tode führt.

In Abb. 9 ist die Zeit in Altersabhängigkeit der Patienten aufgetragen, die diese noch nach der Diagnosestellung gelebt haben, bzw. zur Zeit der Erhebungen noch leben.

Abb.9
Lebenszeit nach Diagnosestellung
Therapie: Östrogen allein



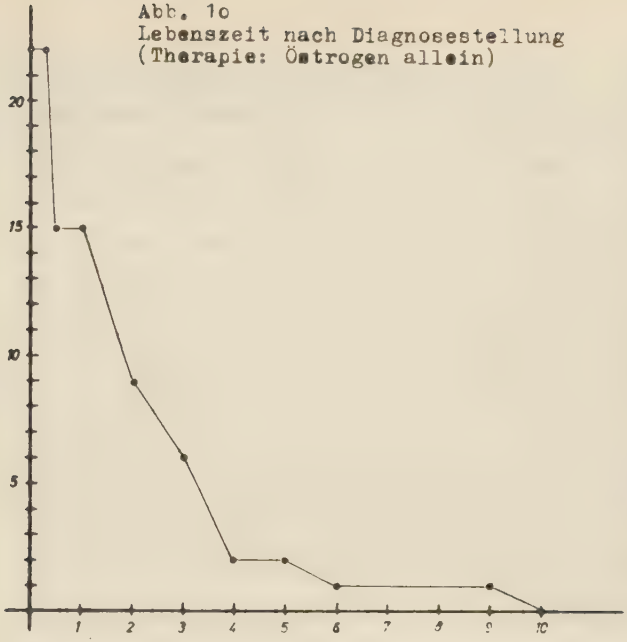
Die Abb. 10 zeigt die Überlebenszeit in graphischer Darstellung in der Anzahl der einzelnen Fälle.

50% erreichen nur eine 1 1/2-lange Lebensdauer nach der Diagnose. Die Fünfjahresgrenze erreichen 10% aller Fälle. Eine ausführliche Diskussion auch der Todesursachen wird später in Zusammenhang mit den anderen Therapiearten geführt.

2. Kombination von Östrogen und Honvan

12 Patienten wurden nach einer Vorbehandlung mit Cyren A-Implantaten mit Honvan (früher "ST 52 Asta") als gezielte organspezifische Chemotherapie weiterbehandelt. Es wurde mit einer Dosierung von tgl. 250 - 500 mg i.v. über 15 - 30 Tage lang begonnen. Zur Weiterbehandlung, die dann auch hausärztlich erfolgen kann, wurden 3 mal tgl. 1 - 2 Tabletten, später nur noch 1 mal tgl. 1 - 2 Tabletten verordnet.

Abb. 1o
Lebenszeit nach Diagnosestellung
(Therapie: Östrogen allein)



Jahre	Anzahl
1/4	22
1/2	15
1	15
2	9
3	6
4	2
5	2
6	1
9	1
10	-

Das Alter der behandelten Patienten lag zwischen 53 - 80 Jahren. Sie kamen mit den üblichen prostatischen Beschwerden zur Untersuchung. Bei 4 Patienten bestand eine Harnsperre, so daß ein Dauerkatheter angelegt werden mußte; bei 3 Patienten bestand ein Restharn bis 250 ccm. Eine Sectio alta-Fistel mußte bei 1 Patienten angelegt werden. Hämaturie bestand bei 2 Kranken. Zur besseren Regelung der Miktion wurde bei 4 Patienten eine Elektroresektion vorgenommen, die histologisch den palpatorischen Karzinomverdacht bestätigte Die Indigoausscheidung war nur bei 2 Patienten pathologisch.

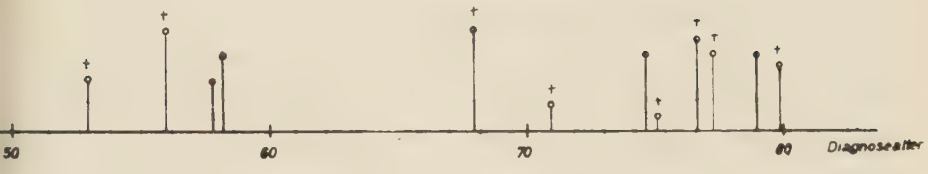
Bei allen Fällen wurde eine Begleitcystitis registriert. Bei allen Patienten war die BKS bis zu 50 mm nach der 2. Stunde beschleunigt. Erhöhte Rest-N-Werte bestanden nicht. Eine größere Gewichtsabnahme in der letzten Zeit wurde nicht angegeben. Bei 5 Patienten ließen ischialgiforme Schmerzen im Rücken mit Ausstrahlungen zum Rektum oder zur Harnblase Metastasen im Knochensystem der LWS vermuten. Bei 3 Patienten wurden sie röntgenologisch bewiesen. Die AUR ergaben nur bei einem Patienten pathologische Gesichtspunkte in Form einer beiderseitigen praevesikalen Ureterstauung. Der Blasenboden war unregelmäßig gehoben. Die Werte der sauren Serumphosphatase ergaben keine beweisenden Befunde, auch nicht bei den metastasierenden Fällen.

Die subjektiven Befunde wurden durch die vorher verabreichten Depot-Östrogene weitgehend gebessert, so daß diese Wirkung von Honvan nicht weiter erörtert werden kann. Die Feminisierungserscheinungen in 4 Fällen sind auf die Cyren A-Applikation zurückzuführen, jedoch kam es in keinem Fall zu kardialen Beschwerden.

Alle Patienten wurden in gutem Allgemeinzustand in hausärztliche Weiterbehandlung mit empfohlener Honvan-Dosis überwiesen.

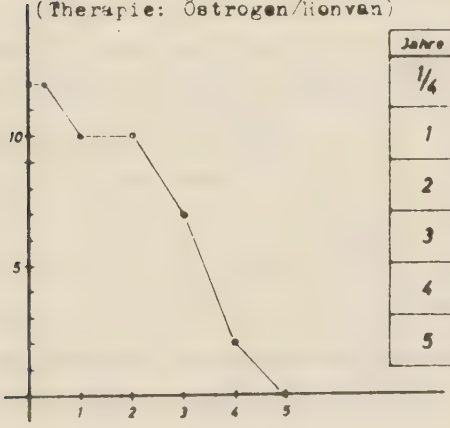
Abb. 11
Lebenszeit nach Diagnosestellung
Therapie: Östrogen / Honvan

—●— Patient lebt noch
—●†— Patient ist gestorben



In Abb. 11 sind die einzelnen Fälle mit der Lebensdauer nach der Diagnosestellung in Abhängigkeit zum Alter aufgetragen. Man sieht hieraus, daß eine Behandlungsdauer von nahezu 4 Jahren sowohl im Alter von 56 Jahren als auch von 77 Jahren möglich ist.

Abb. 12
Lebenszeit nach Diagnosestellung
(Therapie: Östrogen/Honvan)



Jahre	Anzahl
1/4	12
1	10
2	10
3	7
4	2
5	-

Abb. 12 ergibt einen zahlenmäßigen Überblick der Behandlungsdauer. Es erreichen zwar 7 von 12 Patienten eine Lebensdauer von 3 Jahren, aber keiner die Fünfjahresgrenze.

3. Hormone kombiniert mit Orchiektomie

Was mit der kontinuierlichen Zufuhr weiblicher Geschlechtshormone bewirkt wird, entspricht einer medikamentösen Kastration. Um die Produktionsstätte der Androgene völlig auszuschalten, wurde das Hodengewebe entfernt. Diese Maßnahme ist angezeigt, wenn das Karzinom metastasiert. Der Orchiektomie, von zwei kleinen Leistenschnitten ausgeführt, steht die subkapsuläre skrotale Parenchymausschälung gegenüber, ein Verfahren, das psychisch-kosmetisch Rücksicht nimmt, indem es die Hodenhüllen beläßt.

11 Patienten im Alter zwischen 55 und 73 Jahren wurden nach Cyren A-, bzw. Honvanbehandlung mit ihren Einwilligungen orchiektomiert. Diese Patienten kamen mit Beschwerden seitens der Karzinommetastasen zur Behandlung. Sie gaben langandauernde Ischiasbeschwerden, Schmerzen im kleinen Becken, ausstrahlend zum After und zur Blase an. Der Allgemeinzustand war schlechter als bei den vorher besprochenen Fällen. Bei 5 Patienten waren Gewichtsverluste bis zu 40 Pfund/1/2 Jahr bei normaler Ernährung zu verzeichnen. Bei 3 Kranken kam es zu einer Hämaturie. Restharn war bei 4 Patienten zu erheben. Einem Patienten mußte wegen Harnsperre ein Dauerkatheter angelegt werden. Bei 6 Patienten wurde wegen einem erneuten

Anstieg der Restharnmenge eine Elektroresektion durchgeführt. Bei histologischer Gewebsuntersuchung bestätigte sich der Karzinomverdacht. Die saure Serumphosphatase war in 6 Fällen erhöht; die BKS in allen Fällen beschleunigt. Eine Rest-N-Erhöhung war in 2 Fällen gering vorhanden, hier war auch die Indigoausscheidung pathologisch. Röntgenologisch wurden bei 7 Fällen Metastasen im kleinen Becken und der LWS festgestellt. Die AUR ergab bei 4 Patienten Ureterstauungen; bei 3 Patienten nur auf der linken Seite, bei 1 Patienten eine doppelseitige Blockierung der Ureteren bei kleiner Blase.

Unter der Therapie mit Hormonen und Orchiektomie gingen die Beschwerden (Restharn, Miktionsstörungen, Metastasenschmerz, Rest-N-Erhöhung) bemerkenswert gut zurück.

Die Dauer der fortgeführten Therapie mit Östrogenen bis zum Exitus geht aus den Abb. 13 und 14 hervor.

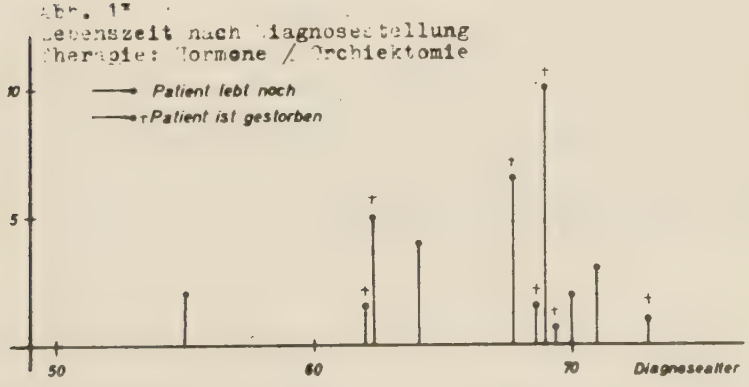
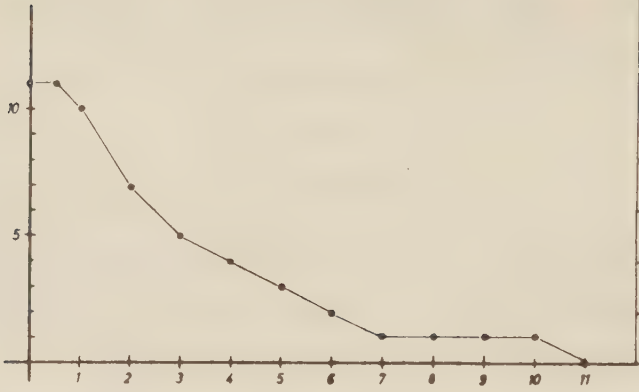


Abb. 14
Lebenszeit nach Diagnosestellung
(Therapie: Hormone/Orchiektomie)



Jahre	Anzahl
½	11
1	10
2	7
3	5
4	4
5	3
6	2
10	1

Von 11 Patienten konnten 3 die Fünfjahresgrenze erreichen, davon lebte einer noch nach 10 Jahren und starb mit 79 Jahren.

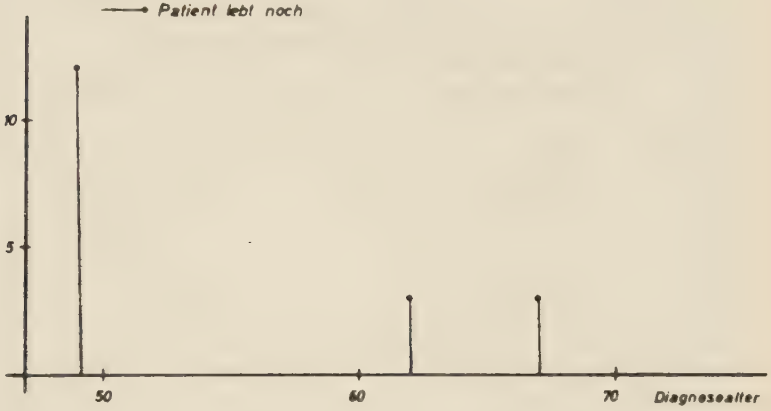
4. Die Behandlung mit Cortison

Mit der Östrogentherapie bzw. der Orchiektomie hat man eine Bildungsstätte der Androgene blockiert. Da aber in der NNR noch ein Teil der Androgene produziert wird, übernimmt diese nach einer gewissen Latenzzeit die Androgenbildung, und das Karzinom erhält eine erneute Stimulierung. Das macht sich in einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes bemerkbar, die nun nicht mehr mit Östrogenen beherrscht werden kann. Nun versucht man, die NNR-Androgene zu hemmen, indem man durch Cortisongaben die ACTH-Produktion des HVL unterdrückt.

Da wir nur 3 Patienten mit Cortison zusätzlich behandelt haben (sie wurden mit Östrogen vorbehandelt und kurze Zeit später orchiektomiert) sei hier kurz die Lebensdauer nach der Diagnosestellung in Abb. 15 wiedergegeben. Alle Patienten

leben noch. Ein Patient noch nach 12 Jahren.

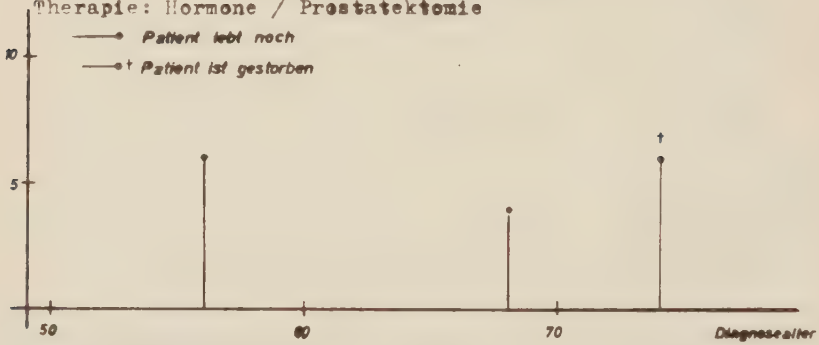
Abb. 15
Lebenszeit nach Diagnosestellung
Therapie: Cortison



5. Prostatektomie und Östrogen

Bei einem Karzinom ist die operative Entfernung, wenn dies noch möglich ist, unbedingt anzustreben. Da beim Prostatakarzinom das maligne Wachstum jedoch schon weit fortgeschritten ist, wenn die Patienten zur Untersuchung kommen, ist die Prostatektomie nicht mehr auszuführen. In einigen Fällen wird nach der Prostatektomie einer für gutartig gehaltenen Hyperplasie histologisch an einzelnen Stellen ein Übergang in ein Adeno-Karzinom festgestellt. Dieses Karzinom hat durch seine totale Entfernung die günstigsten Heilungsaussichten. Man kann vorsichtshalber eine antiandrogene Therapie anschließen.

Abb. 16
Lebenszeit nach Diagnosestellung
Therapie: Hormone / Prostatektomie



Aus Abb. 16 ist ersichtlich, daß von den 3 auf diese Art behandelten Patienten 2 die Fünfjahresgrenze überschritten haben und 1 Patient noch nach 4 Jahren am Leben ist. Alle 3 Fälle sind histologisch gesicherte Adeno-Karzinome mit gleichzeitiger Prostatahyperplasie.

b) Statistische Sicherheit

Die Lösung der Frage ist so gestellt, daß die festgestellte Differenz der Heilungshäufigkeit zweier Therapievorschläge mit der sogen. "mittleren Abweichung" verglichen wird. Ist die Differenz größer als die dreifache mittlere Abweichung, so gilt sie übereinkunftsgemäß als statistisch gesichert; andernfalls kann sie durch Zufall zustande gekommen sein.

Die Aufgabe wird in Form von zwei Alternativen gestellt:

Nach Therapie "A" behandelt geheilt
Nach Therapie "B" behandelt geheilt.

Auf die speziellen Unterschiede der antiandrogenen Therapie würden diese Alternativen lauten:

1. Von den mit östrogenen Stoffen (Cyren A/Honvan) behandelten Patienten leben nach 3 Jahren noch x-Patienten.

2. Von den mit östrogenen Stoffen und Orchiektomie behandelten Patienten leben nach 3 Jahren noch y-Patienten.

Therapie	Nach 3 Jahren leben	gestorben	Summe
Östrogene	13	21	34
Hormone Orchiektomie	5	6	11
Summe	18	27	45

Errechnung der Differenz: $D = \frac{5}{11} - \frac{13}{34} = 0{,}072$

Mittlere Abweichung : $A^2 = \frac{1}{(45-1)} \times \frac{18 \times 27}{11 \times 34} = 0{,}165$

Statistisch gesichert wenn D 3A

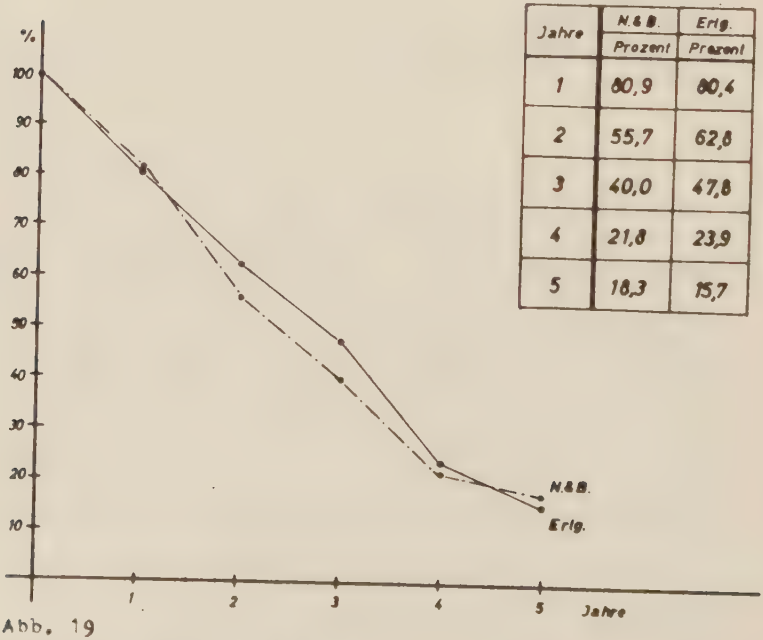
$D = 0{,}072$ $3A = 0{,}495$

Abb. 17 Statistische Sicherheit

In Abb. 17 ist der Rechnungsgang nach dem "2 mal 2-Schema" dargelegt. Da die Differenz der Heilungshäufigkeit kleiner als die dreifache mittlere Abweichung ist, ist die Differenz beider Therapievorschläge nicht als statistisch gesichert anzusehen. Auch unsere Angaben leiden unter dem Fehler der kleinen Zahl.

c) Lebensdauer und Todesursache

Für die Besprechung der Fünfjahresgrenze, der Todesursachen und des Alters der Patienten werde ich die angegebenen Zahlen aller besprochener Therapiearten zusammenfassen, und die jeweils erreichte Lebensdauer der Patienten in Prozent der Gesamtzahlen ausdrücken.



Jahre	N.&B. Prozent	Erlg. Prozent
1	80,9	80,4
2	55,7	62,8
3	40,0	47,8
4	21,8	23,9
5	18,3	15,7

Abb. 19
Lebenszeit nach Diagnosestellung im Vergleich zur Kurve von Nesbit & Baum

Die gefundenen Zahlen in Abb. 18 werden in Abb. 19 in Vergleich zur Überlebenskurve von Nesbit u. Baum (40) gesetzt.

herapie	Gesamt	1 Jahr		2 Jahre		3 Jahre		4 Jahre		5 Jahre	
Östrogene	22	15		9		6		2		2	
strogen/Honvan	12	10		10		7		2		-	
rchiektomie ormone	14	13		10		8		5		4	
Prostatektomie strogen	3	3		3		3		3		2	
esamt	51	41	80,4%	32	62,8%	24	47,8%	12	23,9%	8	15,7%

18
jahresgrenze aller Therapiearten

Aus der Abb. 18 geht hervor, daß bei der Hormontherapie die Fünfjahresgrenze von 15,7% aller Patienten erreicht wird. Sind die übrigen nun wirklich an den Folgen des Prostatakarzinoms verstorben, oder sind sie wegen ihres fortgeschrittenen Alters einer anderen Krankheit erlegen?

Um darauf eine Antwort zu erhalten muß man wissen, welchen Todesursachen die Karzinomkranken erliegen. Wir haben uns im Pathologischen Institut der Universität Erlangen alle Obduktionsbefunde von Prostatakarzinomfällen der Jahre 1940 - 1960

herausgesucht, und sind zu folgenden Schlüssen gekommen:

1. Invasives Wachstum des Karzinoms

a) Ummauerung der Ureterostien bedingt eine Hydronephrose, die zur Urämie führt.
Eine Restharninfektion führt über eine Cysto-Uretero-Pyelonephritis ebenfalls zur Urämie.

b) Übergreifen auf das Rektum mit Stenosierung führt zum allgemeinen Marasmus.

2. Metastasierung

a) Knochensystem

Osteoblastische Knochenmetastasen mit Verdrängung des erythropoetischen Gewebes. Ausbildung von Blutbildungsherden in Milz und Leber. Das Zustandsbild führt in schweren Fällen zur aplastischen Anaemie.
Osteosklerotische Metastasenwucherungen des Wirbelkörpers in den Rückenmarkkanal führt zum Querschnittssyndrom, das dann zum Marasmus führt.

b) Organbefall

Durch die venöse hämatogene Aussaat von Krebszellen über das V. cava inferior-System wird die Lunge befallen, über das V. porta-System die Leber.

Der Exitus tritt durch die Insuffizienz dieser Orga-

ne ein, unter dem Bild der Kachexie und des Marasmus.

Durch die arterielle hämatogene Aussaat nach Überwindung der Blutfilter Lunge und Leber kann jedes andere Organ befallen werden. Diese Möglichkeit ist aber selten.

Man hat als tatsächliche Todesursachen beim Prostatakarzinom folgende Endzustände zu werten:

1. Urämie
2. Aplastische Anaemie
3. Marasmus
4. Kachexie

Bei unseren behandelten Patienten wurden folgende Todesursachen von den behandelnden Hausärzten angegeben:

Von den 51 besprochenen Patienten lebten z.Zt. der Erhebunge noch 20, gestorben waren 31;

an Marasmus, Kachexie, Urämie	17		17
an Pneumonie	1)		
Kreislaufschwäche	4)		
Apoplexie	1)		
Cerebralsklerose	1)		14
Lungenembolie	3)		
Herzinfarkt	2)		
Ileus	2)		

Wenn man Kreislaufschwäche und Pneumonie als sekundäre Folgen des Marasmus bzw. der Kachexie ansieht, so sind von den 51 Patienten, über die statistisch ausgesagt wurde, 21 an den Folgen ihres Karzinoms gestorben. Das sind 41,2% von der Gesamtzahl und 67,7% aller gestorbenen Patienten. Zu bedenken ist noch, daß mit der Todesursache "Marasmus" bzw. "Kachexie" bei alten Menschen nicht immer der Endzustand eines Karzinoms verbunden sein muß.

Es ist immer wieder zu beobachten, daß Patienten, geleitet von der subjektiven Besserung der Beschwerden, die angeratene Therapie nicht mit der Sorgfalt durchführten, die von ihr gefordert werden muß, sei es durch eigene Nachlässigkeit, Arztwechsel oder sonstige Ursachen. Nach einer gewissen Latenzzeit von rund einem Jahr nach der letzten nachgewiesenen Behandlung war das Karzinom wieder soweit reaktiviert, daß es den Tod des Patienten herbeiführte. Diese Tatsache bestätigt die immer wieder geforderte lebenslängliche Durchführung der antiandrogenen Therapie. Eine unregelmäßig durchgeführte Östrogendosierung birgt die Gefahr in sich, daß ein reaktiviertes Prostatakarzinom nicht mehr auf neuerliche Östrogenzufuhr anspricht.

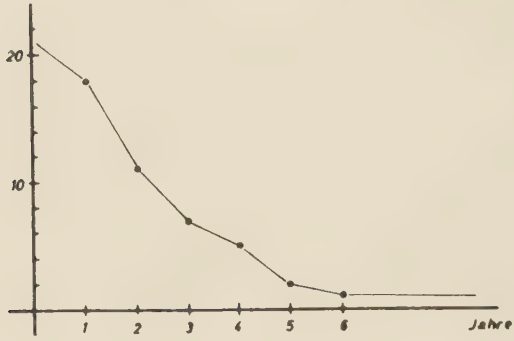
Schlüsselt man die Lebensdauer nach Diagnosestellung in der Weise auf:

1. Am Karzinom gestorben

2. Nicht am Karzinom gestorben

3. Leben noch

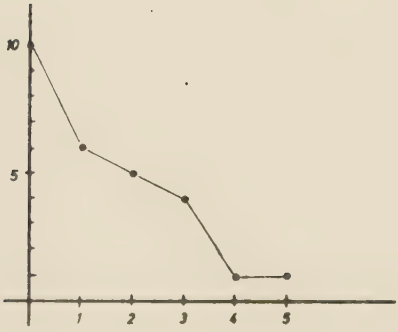
So kommt man zu folgenden Übersichten:



Gesamt 21 Fälle

18	*leben nach 1 Jahr*
11	*2*
7	*3*
5	*4*
2	*5*
1	*6*
1	*10*

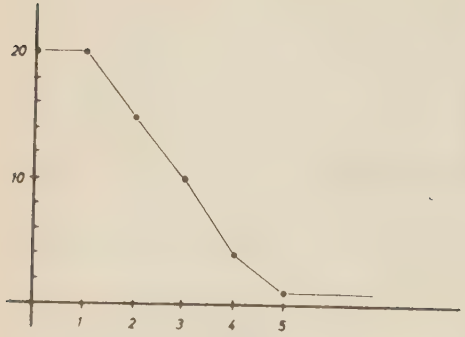
Abb. 20
Am Karzinom gestorben



Gesamt 10 Fälle

5	*leben nach 1 Jahr*
5	*2*
4	*3*
1	*4*
1	*5*

Abb. 21
Nicht am Karzinom gestorben

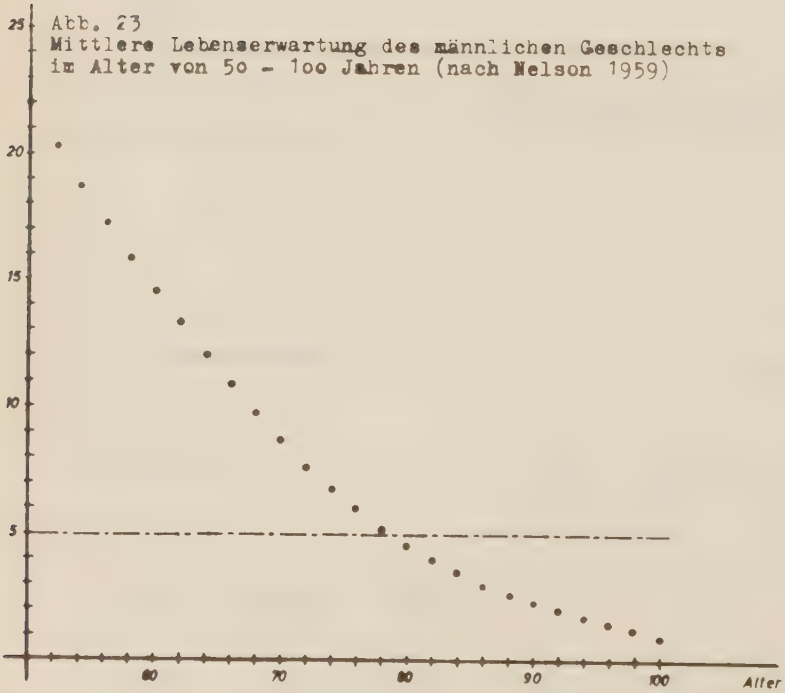


Gesamt 20 Fälle

20 leben nach	1 Jahr
15	2
10	3
4	4
1	5
1	12

Abb.
Es leben noch

Abb. 23
Mittlere Lebenserwartung des männlichen Geschlechts im Alter von 50 - 100 Jahren (nach Nelson 1959)



Aus den Abb. 20 und 21 ist zu ersehen, daß nach 3 Jahren zwischen 60 - 70% der Patienten verstorben sind. Rund 10% erreichen die Fünfjahresgrenze.

Die Wirkung einer Therapie des nicht operierten Prostatakarzinoms nach der sogen. Fünfjahresheilung zu beurteilen, scheint nicht sehr sinnvoll.

1. Man kann hier von keiner Heilung sprechen, da das Karzinom nicht zerstört, sondern nur in seinem weiteren Wachstum gehemmt wird.

2. Menschen im Alter ab 78 Jahren haben nur noch eine mittlere Lebenserwartung von 5 Jahren.

3. Menschen im Alter von 68 Jahren (mittleres Erkrankungsalter unserer Patienten) haben eine Lebenserwartung von 9 Jahren (Abb. 23).

An Hand dieser Gesichtspunkte sollte man beim Prostatakarzinom nicht von Fünfjahresheilungen sprechen. Nach 5 Jahren entstehen Werte, die mit dem Fehler der eben angeführten Punkte behaftet sind. Bessere Vergleichszahlen erhält man nach 3 Jahren. Diese Zahl steht auch im besseren Verhältnis zu den Werten der mittleren Lebenserwartung von maximal 10 - 12 Jahren und minimal 2 Jahren.

4. Metastasierung des Prostatakarzinoms

Das Malignom ist durch sein infiltrierendes, destruierendes rezidivierendes und metastasierendes Wachstum gekennzeichnet, daß den Wirtsorganismus in einer bestimmten Zeit zum Tode führt, wenn das Wachstum nicht durch geeignete therapeutische Maßnahmen gestoppt, oder das Malignom radikal entfernt wird. Die Metastasierung beim malignen Wachstum ist am wenigsten zu kontrollieren.
Nach dem Ort der Ansiedlung unterscheidet man 3 Arten von Metastasen:

a) Lokale Metastasen
Hierbei durchbricht das Malignom durch sein infiltrierendes und destruierendes Wachstum den Ort seiner Entstehung und wuchert in Nachbarorgane oder das angrenzende Bindegewebe.

b) Regionäre Metastasen
Wie bei der Entzündung kommt es zur Weiterleitung in die regionären Lymphknoten. Es entwickelt sich

die Lymphangitis und Lymphadenitis carcinomatosa.

Im weiteren Verlauf werden die regionären Lymphknoten überschritten, so daß in aufsteigender Reihenfolge sämtliche Lymphknoten befallen werden können, bis über den ductus thoracicus der Einbruch in die Blutbahn erfolgt.

c) Fernmetastasen

Es werden Zellformationen entweder über die Lymphbahn - lymphogen - (siehe b) oder über die Blutbahn - hämatogen - gestreut.

Die ersten Orte hämatogener Metastasierung sind:
die Lunge für das venöse Einzugsgebiet der V. cava superior und inferior;
die Leber für das venöse Einzugsgebiet der V. port.

Die Lunge kann ihrerseits nach Metastasenbefall hämatogen streuen, jetzt aber über das arterielle Gefäßsystem, so daß jedes Organ mit Metastasen besiedelt werden kann.

Metastasen können im Sinne der Stromrichtung verschleppt, oder, was seltener ist, durch aktives amöboides Vordringen retrograd, also gegen die Stromrichtung, die Organe befallen. Nach Schmähl (48) scheint die Absiedlung hämatogen entstandener Metastasen durch organotrope Abwehrvorgänge des Körpers und durch Milieueinflüsse, d.h. daß der chemische Mutterboden in bestimmten Organen für manche Tumorarten günstig oder un-

günstig ist, bestimmt zu werden.

Um Aufschluß über die Orte der Metastasierung beim Prostatakarzinom zu erhalten, wurden die Obduktionsbefunde der Jahre 1940 - 1960 zu Hilfe genommen, die im Pathologischen Institut der Universität Erlangen eingesehen werden konnten.

In dieser Zeitspanne wurden 33 Sektionen mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom durchgeführt. Alle hatten bereits entweder lokale Metastasen mit Infiltration der Blase bzw. des Rektums und des Beckenbindegewebes (42,4%), oder es waren sowohl regionäre als auch entfernte Metastasen vorhanden (57,6%).

Die Fernmetastasen finden sich im

Lymphsystem	84,2%
Knochensystem	78,9%
Organsystem	42,1%

Alle drei Systeme können gleichzeitig befallen sein, so bei fortgeschrittenen Stadien. Jedoch zeigt sich schon hier eine gewisse Beziehung zwischen Lymphsystem und Knochensystem.

Die Lymphknoten werden in aufsteigender Richtung befallen. Am häufigsten

paraaortal

iliakal

mesenterial

mediastinal

tracheobronchal

Von den tracheobronchalen bzw. mediastinalen Lymphknoten aus kann sich eine Lymphangitis carcinomatosa beider Lungenseiten ausbilden. Von den mesenterialen Lymphknoten aus können die Lymphgefäße von Pankreas, Magen, Nieren und Leber ergriffen werden. Selten werden die inguinalen, infra- und supraclavikulären und cervikalen Lymphknoten befallen. Gelegentlich erfolgt über den ductus thoracicus der Einbruch in die Blutbahn.

Analog dem aufsteigenden Lymphknotenbefall breitet sich die Metastasierung in das Knochensystem aus. Am häufigsten werden die LWS und die BWS befallen.

LWS	80%
BWS	61%
Rippen	40%
Sternum	20%
Schädel	13%
Becken	7%
HWS	6%

Die Metastasen fanden sich ausschließlich in den spongiösen Knochen. Bei den untersuchten Fällen fand sich kein Befall der langen Röhrenknochen.
Nach Graves und Militzer (1) wird das Skelettsystem zu 70% befallen, wobei in das Beckenskelett mit 85% am häufigsten metastasiert wird. Zu 97% sind sie osteoblastischer Natur. Als Ursache für die osteoblastischen Metastasen kann der Zu-

sammenhang mit einer spezifischen, die Knochenbildung induzierende Substanz dieser Karzinomzelle angenommen werden. Es kann dies die saure Phosphatase sein, deren Coferment je nach Reaktion zur Bildung von alkalischer Phosphatase verwendet wird, so daß es zu einem erhöhten alkalischen Serumphosphatasespiegel kommt, der die Osteoblasten zur erhöhten Tätigkeit anregt.

Bei der Sektion erweisen sich die osteoblastischen Metastasen als außerordentlich hart. Das Knochenmark kann weitgehend sklerosiert und verödet sein. Der Knochen ist elfenbeinhart und von grauweißer Farbe. Die Spongiosa ist auf einzelne dunkle Flecken beschränkt.

Histologisch ist der Knochen zwar noch spongiös, doch sind die Knochenbälkchen stark verdickt durch einen kräftigen Anbau von neuer Knochensubstanz. Die Knochenmarksräume sind stark eingeengt. Das Knochenmark ist fibrös umgewandelt und enthält fast überall Nester und Stränge des kleinzelligen Prostatakarzinoms. Dies zeigt, daß die Metastase im Knochen nicht verkalkt, sondern die Knochenzellen selbst zur erhöhten Tätigkeit anregt.

Bei den Obduktionsfällen wurden zu 42% Organmetastasen gesehen. Die Leber stand hierbei mit 50% an der Spitze, während die Lunge mit 25% an zweiter Stelle lag. Seltene Metastasen finden sich in der Niere, Schilddrüse, dem Gehirn und im Hoden.

Willis (1)gibt die viscerale Metastasierung mit 40% an, wobei die Lunge und Leber an der Spitze stehen.

Das Charakteristische beim Prostatakarzinom ist das gleichzeitige Vorhandensein von Lymphknoten- und Knochenmetastasen, ohne Beteiligung von Leber und Lunge. Das Knochensystem, hauptsächlich die Wirbelsäule, wird aufsteigend im gleichen Maße befallen, wie die Lymphadenitis carcinomatosa im Körper fortschreitet. So liegt der Verdacht nahe, daß die Knochenmetastasen lymphogen und nicht hämatogen entstehen. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, daß die Lunge bzw. die Leber erst in späten Stadien befallen werden, wenn schon die tracheobronchalen und mesenterialen Lymphknoten karzinomatös verändert sind, und schon seit langer Zeit Knochenmetastasen bestehen.

Versucht man histologische Verbindungen zwischen Knochen und regionären Lymphknoten zu finden, die diesen Weg der lymphogenen Streuung in das Knochensystem bestätigen, so sieht man, daß das Blutgefäßsystem der Knochen von einem geschlossenen Lymphgefäßsystem umgeben ist (perivaskuläre Lymphräume), welches zu den regionären Lymphknotenstationen führt.

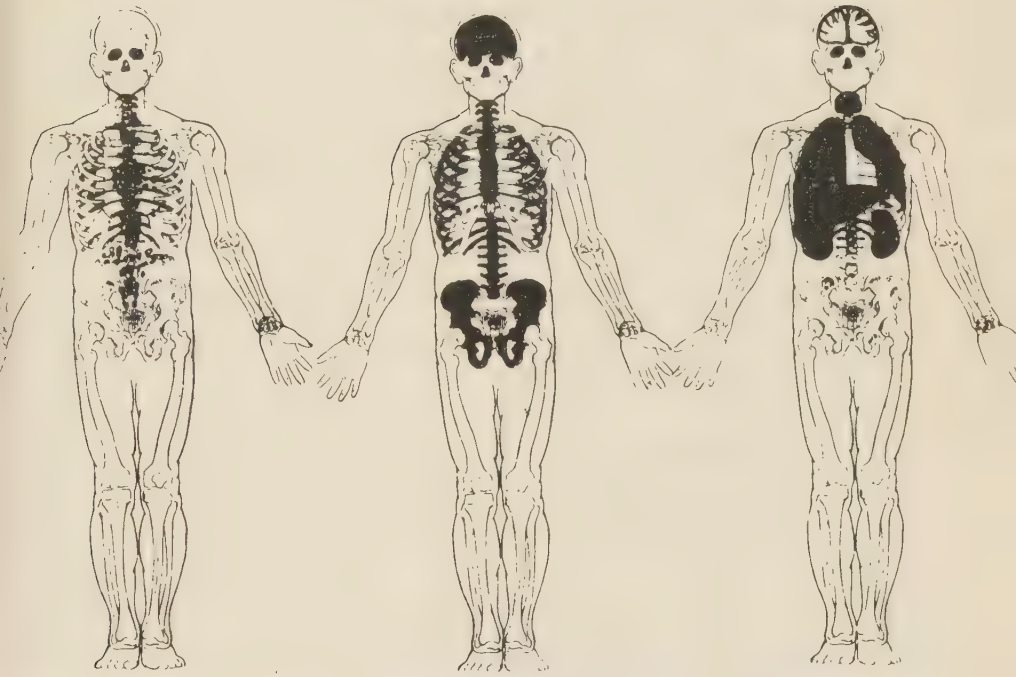
Kurz zusammengefaßt zeigt sich bei dem Prostatakarzinom folgende Metastasierung:

Lokale Metastasen		42,4%
(Infiltration in die Umgebung)		
Fernmetastasen		57,6%

Bei den Fernmetastasen sind befallen:

Lymphsystem		84,2%
Knochensystem		78,6%
L W S	80%	
B W S	61%	
Rippen	40%	
Sternum	20%	
Schädel	13%	
Becken	7%	
H W S	6%	
Organsystem		42,1%
Leber	50%	
Lunge	25%	

Ort und Reihenfolge der Metastasierung



Lymphknotensystem 84,2%

paraaortal
iliacal
mesenterial
mediastinal
tracheobronchial

(in aufsteigender Reihenfolge)

Knochensystem 78,9 %

LWS	80 %
BWS	61 %
Rippen	40 %
Sternum	28 %
Schädel	13 %
Becken	7 %
HWS	2 %

Organsystem 42,1 %

Leber	50 %
Lunge	25 %
Niere	10 %
Schilddrüse	5 %
Gehirn	5 %

5. Zusammenfassung:

Zu Beginn der Arbeit wird auf die Entwicklung, Lage, Histologie und Funktion der Prostata eingegangen.

Das charakteristische Ferment ist die saure Prostataphosphatase. In ihrer Synthese ist sie an die Androgene gebunden und verhält sich demnach wie ein biochemisches Geschlechtsmerkmal.

In ihrem Wachstum, ihrer Reife und Funktion ist die Prostata vom Zusammenspiel von Hypophyse - Hoden einerseits und Hypophyse - NNR andererseits abhängig.

Beim Prostatakarzinom besteht eine auffallende Altersabhängigkeit. Mittleres Alter ist 68,3 Jahre. Es entsteht in einer Zeit, in der sich im alternden Organismus eine hormonelle Regulationsänderung oder sogar Regulationsstörung vollzieht.

Das Malignom der Prostata entsteht im Gegensatz zur benignen Hyperplasie im eigentlichen Prostatagewebe, den azinösen Drüsen.

Bei der palpatorischen rektalen Routineuntersuchung hat man eine Treffsicherheit von rund 75% zu erwarten. Bei den Fällen mit unklarem Palpationsbefund findet man 6 Variationen des Prostatakarzinoms.

a) Der einmalige benigne Palpationsbefund bürgt nicht für die Gutartigkeit, sondern schließt ein Malignom nicht aus (kongestionierte Form).

b) Ca. 1/7 aller Prostatakarzinome entsteht fern der rektalen Erreichbarkeit, so daß der rektale Nachweis ein späteres Stadium erfaßt (ventrale Form).

c) Eine verkleinerte, bzw. völlig atrophische Prostata schließt ein manifestes lokal wachsendes Karzinom nicht aus (atrophische Form).

d) Eine unregelmäßig weiche, fast fluktuierende, wechselnd prominierende Palpation bei älteren Männern ist suspect (weiche Form).

e) Infiltriert das Karzinom von beiden Seiten her pararektal, so gerät der proktologische Befund in den Vordergrund, ohne daß die Primärerkrankung bekannt wird (rektal zirkuläre Form).

f) Bei einer unregelmäßig oder zu niedrig dosierten Östrogentherapie, können nachfolgende Untersucher durch den atrophierenden Einfluß getäuscht werden (östrogen unwissentlich vorbehandelte Form).

Zur Früherkennung ist die Bestimmung der sauren Serumphosphatase nicht zu verwerten. Eine erhöhte alkalische Serumphosphatase läßt osteoblastische Vorgänge erkennen, die zeigen, daß eine Hemmung des Metastasenwachstums im Knochen noch nicht eingetreten ist.

Die Röntgenuntersuchung führt indirekt über sichtbare Knochenmetastasen oder Harnstauungsbilder zur Diagnose. Aus den AUR sind folgende Besonderheiten zu entnehmen:

a) Praevesikale Stauung des ableitenden Harnsystems
b) Blase bleibt klein und kontrahiert
c) Unregelmäßig gehobener Blasenboden auf der Seite des gestauten Ureters.

In der Elektroresektion liegt eine Möglichkeit, die Gewebsspäne histologisch zu untersuchen. Gleichzeitig wird die urotoxische Komponente des Leidens beseitigt.

Mit der Hormontherapie wurden 53 Patienten unseres Krankengutes behandelt. 22 Patienten wurden allein mit Östrogen, 12 Patienten zusätzlich mit Honvan behandelt. Bei 11 Patienten wurde nach Hormongaben zusätzlich eine Orchiektomie durchgeführt.

Unter der antiandrogenen Therapie konnte das Krankheitsbild grundlegend geändert werden.

Nach der stationären Entlassung wurden die Patienten unter hausärztlicher Beobachtung ambulant weiterbehandelt. Bei den 4-wöchentlichen Kontrolluntersuchungen wurde eine Östrogen-Depotdosis von 100 mg unter die Bauchhaut implantiert.

Diese Therapie muß lebenslänglich eingehalten werden.

Die Lebenszeit nach der Diagnosestellung betrug bei den einzelnen Therapiearten:

a) Östrogen allein:

nach 1 Jahr leben 68% nach 3 Jahren 27%

b) Östrogen/Honvan:

nach 1 Jahr leben 83% nach 3 Jahren 58%

c) Orchiektomie/Hormone:

nach 1 Jahr leben 93% nach 3 Jahren 57%

Da die Anzahl der Patienten zu gering ist, ist der Unterschied der einzelnen Therapiearten nicht als gesichert anzusehen.

Die Lebenszeit sagt nichts darüber aus, ob die Patienten an ihrem Karzinom oder an ihrem fortgeschrittenen Alter verstorben sind. Von den Patienten, über die statistisch ausgesagt wurde, sind nur 41,2% an den Folgen des Prostatakarzinoms verstorben.

Die Metastasierung des Prostatakarzinoms zeigt in seinen Fernmetastasen eine große Affinität zum Knochensystem. Bei einer Fernmetastasierung von nahezu 60% finden sich etwa 85% Metastasen im Lymphsystem und 80% im Knochensystem, wobei LWS, BWS und Rippen an der Spitze stehen und zuerst befallen werden. Die Knochenmetastasen sind ausschließlich osteoblastischer Natur und werden lymphogen gestreut.

6. S c h r i f t t u m

1. BARTELHEIMER H., HEUWER H.J.

Diagnostik der Geschwulstkrankheiten

(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1962)

2. BÜCHNER F.

Allgemeine Pathologie

(Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1960)

3. [illegible] F.

Spezielle Pathologie

(Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1960)

4. BERGMANN G.v., FREY W., SCHWIEGK H.

Handbuch der Inneren Medizin

(Springer-Verlag 1954, Bd. VI/1, VIII)

5. BIRKE G., FRANKSSON C.

Östrogen therapie in carcinoma of the prostate

(Acta chir. scand. (Stockh.) 109, 1-10, 1955)

6. BIBUS B.

Probleme der Hormontherapie des Prostatakarzinoms

(Wien.med.Wschr. 187 - 188, 1954)

7. CHWALLA R.

Funktion und endokrine Abhängigkeit der Prostata

(Ärztl. Praxis VIII/12, 1956)

8. CAROW R.

Erfahrungen mit "ST 52 Asta" bei der Behandlung des Prostatakarzinoms

(Z. Urol. 47, 81 - 93, 1954)

9. DOSSOT R.

Cancer of prostate

(J. urol. 23, 217 - 245, 1930)

10. DRUCKREY H., KAISER K.

Zur Therapie des Prostatakarzinoms mit Stilbostrol-diphosphat

(Dtsch. med. Wschr. 1084 - 1086. 1956)

11. DRUCKREY H., RAABE S.

Organspezifische Chemotherapie des Krebses (Prostatakarzinom)

(Klin.Wschr. 882 - 884, 1952)

12. DAMMERMANN H.J.

Einfluß der Cyrenbehandlung auf Prostatametastasen

(Z. urol. 44, 233 - 235, 1951)

13. DETTMAR H.

Untersuchung über die Aktivität der alkalischen und sauren Phosphatase im Serum bei Prostatakarzinom und ihre Beeinflussung durch die Östrogentherapie

(Z. urol. 44, 207 - 221, 1951)

14. DETTMAR H., ARNOLD F.
Untersuchungen über die Phosphataseclearance bei Prostatahypertrophie und Prostatakarzinom
(Dtsch.med.Wschr. 608/1951)

15. Fortschritte der Medizin
(15, 405/1959)

16. FERGUSSON J.D., FRANKS L.M.
The response of prostatic carcinoma to estrogen treatment
(Brit. J. Surg. 40, 422 - 428/1953)

17. FUCHS K.H.
Zur Behandlung des Prostatakarzinoms mit östrogenen Substanzen
(Ärztl. Wschr. 49, 392 - 398)

18. GÖBEL H.
Zur konservativen Behandlung des Prostatakarzinoms mit weiblichen Sexualhormonen
(Ärztl. Wschr. 561 - 565/1951)

19. GÖTZ H., KREBS W.
Die Entwicklung der Hormontherapie des Prostatakarzinoms und ihr heutiger Stand
(Z. urol. 42, 94 - 110/1949)

20. HASCHKE - KLÜNDER R., GACA A.

Neue Wege zur Behandlung des Prostatakarzinoms

(Med. Klin. 2032 - 2035/1955)

21. HEGNAUER H.

Zur Bedeutung der Sexualhormone für die Karzinogenese

(Med. Klin. 49, 1289 - 1992/1951)

22. HERTKENS H.J.

Erfahrungsbericht über 49 mit Cyren A behandelte Prostatakarzinome

(Z. urol. 43, 325 - 328/1950)

23. HAGEMANN E., KLEIN J.D.

Zur Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms

(Chirurg 22, 294 - 297/1951)

24. HERBST R.

Zur Frage des Prostatakarzinoms, Kritik und Ausblick einer konservativen Krebstherapie

(Dtsch. Z. Chir. 274, 304 - 319/1953)

25. HRYUTSCHAK Th.

Hormonale Behandlung des Prostatakarzinoms

(Schweiz.med.Wschr. 874 - 876/1948)

26. HOLDER E.

Ergebnisse der kombinierten Behandlung bei Prostatakrebs

(Dtsch.Z.Chir. 275, 178 - 190/1953)

27. HUGGINS C., SCOTT W.W. and HODGES C.V.

Studies on prostatic cancer

(J. urol. 46, 997 - 1006/1941)

28. JORES A., NOWAKOWSKI H.

Praktische Endokrinologie

(Georg Thieme-Verlag Stuttgart, 1960)

29. KLETSCHKE H.G.

Ergebnisse der Honvanbehandlung des Prostatakarzinoms

(Z. urol. 52, 615 - 622/1959)

30. KELLER J.

Die Serumphosphatasebestimmung, eine Notwendigkeit für die Dosierung der Hormone (östrogene Stoffe) beim Prostatakarzinom

(Z. ärztl. Fortb. 47, 673 - 675/1953)

31. KAUTZSCH E.

Eisen- und Kupferstoffwechsel bei malignen Neoplas en

(Medizinische 1851 - 1858/1959)

32. KLOSTERHALFEN H.

Zur Behandlung des Prostatakarzinoms mit Honvan

(Z. urol. 52, 354)

33. KNORR D.

Über die Ausscheidung saurer Phosphatase im Urin als Reifezeichen bei männlichen Jugendlichen

(Klin. Wschr. 36, 67/1958)

34. LINDNER A., KAISER K.

Zur therapeutischen Beeinflussung des Prostatakarzinoms durch eine kombinierte Behandlung mit Cortison und Östrogen

(Z. urol. 49, 175 - 182/1956)

35. M A Y F.

Hormonbehandlung der Prostatahypertrophie und des Prostatakarzinoms

(Med. Wschr. 4, 182 - 183/1950)

36. MEUSER H., GUTTER W., HASCHEK H.

Wert der sauren Prostataphosphatasebestimmung und der cytologischen Untersuchung für die Frühdiagnose des Prostatakarzinoms

(Z. urol. 44, 157 - 164/1951)

37. MALUF N.S.R., SPURR C.L.

Effect of cortisone on reaktivated metastatic carcinoma of prostate

(Amer.Geriat .Soc. 3, 745 - 753/1955)

38. MEYER W.

Die Bedeutung der Serumphosphatasen für die Diagnostik und Therapie des metastasierenden Prostatakarzinoms

(Medizinische 43, 1514/1955)

39. NEUMANN K.

Phosphatase

(Dtsch.med.Wschr. 520/1950)

40. NESBIT R.W. and BAUM W.T.

Endocrine control of prostatic carcinoma. Clinical and statistical survey of 1818 cases.

J.A.M.A. 143, 1317/1950)

41. NESBIT R.W. and BAUM W.T.

Serum phosphatase determination in diagnosis of prostatic cancer. A review of 1150 cases

(J.A.M.A. 145, 1321/1951)

42. NETTER und OPPENHEIMER

Metastasierung des Prostatakarzinoms

(The Ciba Collection of Medical Illustration Bd.2/1954)

43. R A Y C.H.

Endicrine therapie of prostatic carcinoma

(J.A.M.A. 163, 1008 - 1010/1957

44. ROBB W.A.T., ROEMMELE P.M.

Carcinoma of the prostata and the effect of östrogen therapie

(Urol. 26, 81 - 84)

45. ROELSGAARD M.

Stilböstrol in the treatment of carcinoma of the prostate

(Acta radiol. (Stockh.) 35, 76 - 84/1951)

46. ROTHAUGE C.F., GIERLAKE F.W.

Vergleichende Untersuchungen der sauren Blut- und Gewebsphosphatase beim Prostatakarzinom unter besonderer Berücksichtigung der Behandlung mit Stilböstroldiphosphat

(Urol. int. (Basel) 8, 55 - 64/1959

47. SCHÄFER W.

Zur konservativen Behandlung des Prostatakarzinoms mit organspezifischen Substanzen

(Dtsch. med. Wschr. 221 - 223§1954)

48. SCHMÄHL D.

Krebsmetastasen, ihre Entstehung und Prophylaxe

(Medizinische 1847 - 1851/1959

49. SCHULTHEIß Th., KAUFHOLD N.

Anwendung und Dosierung der Stilbene zur Behandlung des Prostatakarzinoms

(Münchner med. Wschr. 1123 - 1128/1951)

50. SCHÜTZ W.

Histologische Befunde am menschlichen Hoden nach Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms
(Dtsch.Z.Chir. 271, 65 - 76/1952)

51. SCOTT W.W.

Results obtained by endocrine control therapy followed by radical perineal prostatectomy in 25 selected cases of advanced carcinoma of prostate
(J.Urol. 72, 504 - 515/1954)

52. SIGEL A.

Das palpatorisch unvermutete Prostatakarzinom
(Im Druck 1963)

53. SIGEL A.

Die unterschiedliche Harnstauung des benignen und malignen Prostatismus
(Im Druck 1963)

54. ÜBELHÖR R.

Die Behandlung des Prostatakarzinoms
(Chir. Prax. 363 - 368/1958)

55. VALK W.L., OWENS R.H.

Endocrine inhibition as related to carcinoma of the prostate
(J.urol. 72, 516 - 524/1954)

56. WARNECKE C.E.

Gezielte cytostatische Therapie des Prostata-karzinoms

(Brun's Beiträge 190, 341 - 348/1955)

57. WHITEMORE jr. F.

Hormone therapy in prostatic cancer

(Amer. J. Med. 21, 697 - 713/1956)

58. WILLIAMS H.

Gezielte organspezifische Chemotherapie beim Prostatakarzinom

(Medizinische 17, 20 - 23/1954)

59. WOODARD H.A., DEAN A.L.

The significance of phosphatase findings in carcinoma of the prostate

(J.urol. 57, 158 - 171/1947)

Lebenslauf

Ich, Hans-Alfred Christoph Feodor Linck Wurde am 2o. Oktober 1935 als Sohn des damaligen Assistenzarztes und späteren Privatdozenten Dr.med.habil.Konrad Linck und seienr Ehefrau Margarete,geborene Hartmann, in Köln geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Erlangen, da mein Vater im Frühjahr 1936 an das Pathologische Institut der Universität berufen wurde. In Erlangen bekam ich meine Schulausbildung und legte am 19.Juli 1956 die Reifeprüfung an der Ohm-Oberrealschule ab.

Für das Wintersemester 1956/57 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen. Nach Semestern in Erlangen, Wien (SS1958) und Köln (SS1960) legte ich am 27.Oktober 1959 die ärztliche Vorprüfung und am 18.Februar 1963 die ärztliche Prüfung an der Universität Erlangen-Nürnberg ab.

Die Ausbildung als Medizinalassistent begann ich am 1.April 1963 mit 6 Monaten Chirurgie am Stadtkrankenhaus Hof und setzte sie vom 1.Oktober 1963 bis 15.Mai 1964 auf der Internen Abteilung desselben Krankenhauses fort. Vom 1.Juni 1964 bis 3o.September 1964 war ich an der Rheinischen Landesfrauenklinik in Wuppertal. Für die restliche Ausbildungszeit ab 1.Oktober 1964 habe ich Neurologie gewählt und bin zur Zeit am Rheinischen Landeskrankenhaus in Langenfeld angestellt. Nach meiner Approbation möchte ich die Fachausbildung für Neurologie-Psychiatrie anstreben.

Am 1.Mai 1964 habe ich mich mit Fräulein Rutgild Leischner, Tochter des Oberforstmeister Dipl. Ing. Dr.Otto Leischner und seiner Ehefrau Else, verheiratet.

Erlangen, den 9. November 1964

Fotodruck

– Wiltrud Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, Telefon 16 36 –